

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilian-Universität München  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

## **Pseudotumor cerebri bei Kindern.**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:  
Nikola Schoppe

aus:  
München

Jahr:  
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Heinen

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Steffen Berweck

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Lucia Gerstl

Dekan: Herr Prof. med. dent. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2017

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>3. EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
3.1. Pseudotumor cerebri .....	7
3.1.1. <i>Definition</i> .....	7
3.1.2. <i>Epidemiologie</i> .....	10
3.1.3. <i>Klinik</i> .....	10
3.1.4. <i>Pathogenese</i> .....	12
3.1.5. <i>Assoziierte Krankheitsbilder oder Ursachen</i> .....	13
3.1.6. <i>Differentialdiagnosen</i> .....	14
3.1.7. <i>Therapie</i> .....	14
3.1.8. <i>Prognose</i> .....	18
3.1.9. <i>Ausblick</i> .....	18
3.2. Diagnostikmethoden .....	18
3.2.1. <i>Lumbalpunktion</i> .....	19
3.2.2. <i>Bestimmung des Hirndrucks mittels spontaner Venenpulsation</i> .....	21
3.2.3. <i>Non-invasive Hirndruckbestimmung mittels MRT</i> .....	23
3.2.4. <i>Fehler in der Diagnostik</i> .....	25
3.3. Zielsetzung der Arbeit.....	25
3.3.1. <i>Vergleich der erhobenen Daten mit dem Stand der Wissenschaft</i> .....	26
3.3.2. <i>Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern</i> .....	26
3.3.3. <i>Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit</i> ..	27
<b>4. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>27</b>
4.1. Patientenkollektiv .....	27
4.2. Einschlusskriterien.....	30
4.3. Kontrollgruppe.....	31
4.4. Methodik .....	31

4.5. Statistische Methoden .....	31
<b>5. ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
5.1. Datenerhebung zum Vergleich mit dem Stand der Wissenschaft.....	33
<b>5.1.1. Verteilung der Symptomatik .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1.2. Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1.3. Zusammenhang zwischen den Werten der Visuellen Analogskala und der             Hirndruckmessung .....</b>	<b>37</b>
5.2. Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern.....	38
5.3. Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit.....	40
<b>5.3.1. Durch das MRT ermittelte Hirndruckwerte der Pseudotumor cerebri Patienten             40</b>	<b>40</b>
<b>5.3.2. Durch das MRT ermittelte Hirndruckwerte der Pseudotumor cerebri Patienten             im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe .....</b>	<b>41</b>
<b>5.3.3. Vergleich der ermittelten Druckwerte der Lumbalpunktionen mit denen der             MRT-Messungen.....</b>	<b>43</b>
<b>5.3.4. Vergleich der Venenpulsbestimmung mit der Lumbalpunktion .....</b>	<b>44</b>
5.4. Fallvorstellung .....	44
<b>6. DISKUSSION.....</b>	<b>48</b>
6.1. Diskussion der Methoden .....	48
<b>6.1.1. Einschlusskriterien.....</b>	<b>48</b>
<b>6.1.2. Studienaufbau.....</b>	<b>48</b>
<b>6.1.3. Wissenschaftlicher Forschungsstand .....</b>	<b>48</b>
<b>6.1.4. Diagnostikmethoden.....</b>	<b>49</b>
6.2. Diskussion der Ergebnisse .....	49
<b>6.2.1. Vergleich der erhobenen Daten mit dem Stand der Wissenschaft .....</b>	<b>50</b>
<b>6.2.2. Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern .....</b>	<b>53</b>
<b>6.2.3. Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit ..</b>	<b>54</b>

6.3. Relevanz der Studie .....	56
<b>7. SCHLUSSWORT.....</b>	<b>58</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>10.ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>11.ANHANG.....</b>	<b>67</b>
<b>12.DANKSAGUNG.....</b>	<b>70</b>

## 2. Abkürzungsverzeichnis

AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen .....Fachgesellschaften
BMI.....	Body Mass index
CSF .....	cerebrospinal fluid
ICP.....	intracranial pressure
IIH.....	idiopathisch intrakranielle Hypertension
IOP.....	intraocular pressure
LP.....	Lumbalpunktion
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MRICP.....	Hirndruckbestimmung mittels MRT
ONSD.....	optic nerve sheath decompression
PTC .....	Pseudotumor cerebri
PTCS.....	Pseudotumor cerebri Syndrom
SLO.....	scanning laser ophthalmoscopy
STP.....	Stauungspapille
SVP.....	spontane Venenpulsation
TCBF.....	total cerebral blood flow
TPM.....	Topiramat
VAS.....	visuelle Analogskala
VOP.....	venous outflow pressure

### **3. Einleitung**

#### **3.1. Pseudotumor cerebri**

##### **3.1.1. Definition**

Pseudotumor cerebri (PTC) ist eine seltene Erkrankung, deren genaue Ursache nach wie vor nicht geklärt ist [1].

Erstmals wurde die Erkrankung vor über 100 Jahren von Quincke (1893) und Nonne (1904) beschrieben [2, 3]. Foley klassifizierte die Erkrankung als „benign intracranial hypertension“ [4]. Da die Erkrankung in einigen Fällen bis zum Verlust der Sehkraft führen kann, wird auf den Zusatz „benigne“ heutzutage verzichtet. Der Ausdruck „idiopathische intrakranielle Hypertension“ (IHH) kann synonym zur Bezeichnung „primärer Pseudotumor cerebri“ verwendet werden [5].

Das Pseudotumor cerebri Syndrom (PTCS) ist wie folgt charakterisiert:

Der Patient stellt sich mit den Symptomen eines erhöhten Hirndrucks vor. Diesem liegt weder eine intrakranielle Raumforderung noch eine Ventrikelerweiterung zugrunde [6].

Dandy schlug 1937 Diagnostikmerkmale vor, die 1985 von Smith präzisiert und als „modified Dandy criteria“ bekannt wurden [7, 8].

1. Vorstellung mit klinischen Zeichen eines erhöhten Hirndrucks wie Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Visuseinschränkung und Papillenödem
2. Keine neurologischen Ausfälle außer eine uni- oder bilateralen Parese des VI. Hirnnervs
3. Erhöhung des Liquordrucks ohne Veränderung der zytologischen oder chemischen Zusammensetzung des Liquors
4. Nachweis einer normalen Ventrikelgröße anhand bildgebender Verfahren [7]

Die Diagnosekriterien wurden von Friedman und Jacobson erweitert und liegen als Friedman Kriterien vor:

1. Zeichen und Symptome eines erhöhten Liquordrucks
2. Keine fokalen neurologischen Ausfälle
3. Erhöhter Liquordruck
4. Normale Liquorzusammensetzung

5. Normale Bildgebung (auch Magnetresonanztomographie (MRT)) mit Ausnahme schmaler Ventrikel und einer Empty Sella
6. Kein anderer erkennbarer Grund für die Hirndruckerhöhung
7. Gutartiger klinischer Verlauf, abgesehen von den Auswirkungen des erhöhten Drucks auf den N. opticus [9]

Es sind auch Fälle ohne klinische Symptomatik eines erhöhten Hirndrucks beschrieben worden [10].

In Ausnahmefällen ist ein normaler Liquordruck möglich. Das liegt an den durch die Liquordynamik verursachten Schwankungen, die dazu führen können, dass sich trotz eines generell erhöhten Drucks ein punktuell Ergebnis im normalen Druckbereich befindet.

Die in Punkt 4 erwähnte normale Liquorzusammensetzung ist nur bedingt ein sine qua non. Immer wieder wurde von Fällen berichtet, in dem ein PTCS mit einer anderen Erkrankung wie zum Beispiel der Kryptokokken-Meningitis einhergeht, die zu einer Erhöhung des Liquorproteins führen kann [11].

Auch Punkt 5 ist in der Diagnosestellung nur eingeschränkt Folge zu leisten. In der hier angeführte unauffällige Bildgebung dürfen sich auch einige Pathologien, z.B. eine Empty Sella oder eine venöse Abflussstörung, darstellen [12].

Das Pseudotumor cerebri Syndrom kann klassifiziert werden:

Primärer PTC
<ul style="list-style-type: none"><li>- Idiopathisch</li><li>- Gesicherte Faktoren wie Übergewicht</li></ul>



Sekundärer PTC
<ul style="list-style-type: none"><li>- venöse Abflussstörung</li><li>- abnormale CSF Zytologie</li><li>- abnormales CSF Protein</li></ul>



Atypischer PTC
----------------



- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- versteckter PTC: Symptome und/oder Zeichen sind nicht vorhanden</li><li>- Normaldruck PTC</li><li>- Infantiler PTC</li></ul> |
|--|

Pseudo-pseudotumor Cerebri Syndrom
<ul style="list-style-type: none"><li>- Raumforderung</li><li>- Hydrozephalus</li></ul>



**Tabelle 1: Klassifizierung des PTCS [6]**

PTC kann heterogene Ursachen haben, die im Endeffekt zu einer intrakraniellen Hypertension führen [13].

Diese Klassifizierung wird bei der Inzidenzerhebung nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass dem PTC in allen Fällen eine Ursache zugrunde liegt. In den Fällen des primären PTC ist diese nur nicht bekannt [6]. Diese nicht ganz genaue Einteilung führt dazu, dass der Begriff des PTC verschieden verwendet und diagnostiziert wird.

In vorliegender Studie wird unter Pseudotumor cerebri die primäre Form verstanden.

Hauptmerkmal des PTCS ist ein erhöhter Hirndruck, der zum Beispiel über eine Lumbalpunktion festgestellt werden kann.

Der pathologische Liquordruck bei Erwachsenen liegt bei über 25 cm H<sub>2</sub>O [14].

Bei der Höhe des als pathologisch anzusehenden Liquordrucks für Kinder widersprechen sich die verschiedenen Studien. Es wurde angenommen, dass bei Kindern unter 8 Jahren mit Papillenödem der Grenzwert bei 18 cm H<sub>2</sub>O festzulegen sei. Bei Kindern, die älter als 8 Jahre sind oder kein Papillenödem aufweisen, sollte der Grenzwert bei 25 cm H<sub>2</sub>O liegen [15].

Die größte Studie zu dem Thema von Avery et al. (2010), die sich mit dem Thema beschäftigt, stellt diese Grenzwerte in Frage. Die Kinder der Referenzgruppe dieser Studie (n=191) nahmen keinerlei Medikamente zu sich. Kein Kind hatte Anzeichen einer Krankheit, die den Eröffnungsdruck hätte beeinflussen können, wie zum Beispiel ein Hydrozephalus oder eine Meningitis es tun würden. Alle diese Kinder wurden

lumbal punktiert und der gemessene Druck wurde dokumentiert. Der Referenzwert für einen abnormalen Liquordruck sollte bei der 90. Perzentile aller untersuchten Kinder liegen. Man kam zu dem Ergebnis, dass der Grenzwert für einen pathologischen Liquoreröffnungsdruck bei Kinder bei 28 cm H<sub>2</sub>O festzulegen ist [16].

### **3.1.2. Epidemiologie**

Das PTCS ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz bei Erwachsenen wird auf etwa 1-2/100 000 Fälle pro Jahr geschätzt [17].

Unter Kindern ist der PTC mit einer Inzidenz von 0,9/100 000 seltener. Es sind mehr Jugendliche (12-15 Jahre) als Kinder (2-11 Jahre) betroffen. Man geht mittlerweile davon aus, dass die Inzidenz bei Kindern höher liegt als angenommen [13].

### **3.1.3. Klinik**

Patienten mit PTC stellen sich meist mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmscheu, Verschwommensehen und Doppelbildern vor. Bewusstseins Einschränkungen oder Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung wurden nicht beobachtet [18]. Der PTC kann sich gerade bei jüngeren Kindern auch asymptomatisch zeigen [19]. Bei Säuglingen mit noch offener Fontanelle zeigt sich in aller Regel keine Stauungspapille, dafür häufiger eine Abduzensparese [13].

In der „Sydney Serie“ wurden die verschiedenen Symptome und die Häufigkeit ihres Vorkommens bei pädiatrischen Patienten untersucht. Die Häufigkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Symptom	Weibliche Patientin	Männlicher Patient
Anzahl der Fälle	35	26
Kopfschmerzen	97,1%	50,0%
Visuseinschränkungen	22,9%	15,4%
Doppelbilder	54,3%	26,9%
Trübungserscheinungen	5,7%	0

## Patienten, Material und Methoden

Übelkeit und Erbrechen	31,4%	0
Tinnitus	0	0
Adipositas	25,7%	0
Andere Symptome	25,7%	50,0%

**Tabelle 2: Tabelle zur Klassifikation des PTCS. [6]**

Mit einer Häufigkeit von 62-91% ist Kopfschmerz das Hauptssymptom des PTC [20].

Dabei ähnelt die Art der Schmerzen am ehesten der einer Migräne [21]. Die Kopfschmerzen werden öfter ein- als zweiseitig beschrieben. Sie werden als pulsierend, frontal oder okzipital betont eingeordnet [22].

Begleitend zu den Kopfschmerzen treten häufig Schulterschmerzen, Nackensteifigkeit und retrobulbäre Augenbewegungsschmerzen auf [23].

Visuelle Störungen kommen nach Kopfschmerzen als zweithäufigstes Symptom vor. Die Ausprägung der Symptomatik variiert stark. Oft sind die Ausfälle minimal und bleiben lange unentdeckt [24]. Meistens tritt bei erstmaliger Untersuchung die Stauungspapille lediglich durch eine Vergrößerung des blinden Flecks in Erscheinung [17].

Die überwiegende Zahl der Patienten weist in der Fundoskopie eine beidseitige Stauungspapille auf. Der erhöhte intrakranielle Druck wirkt sich so auf den axonalen Transport in der Sehnervenscheide aus, dass es zu Gefäßstauungen und somit zu einer Schwellung des Sehnervs kommen kann [25]. Diese kann zu Sehverlusten und Verschwommensehen führen [18].

Unbehandelt und bei längerer Dauer kann ein Papillenödem eine Optikusatrophie verursachen, durch die das Sehvermögen stark beeinträchtigt wird. Die Schädigung des Sehnervs ist damit die ernsthafteste Komplikation bei PTC Patienten [17, 26]. Bei regelmäßiger Fundoskopie und entsprechender Therapie kann ein solcher Sehverlust verhindert werden. Bei Erwachsenen wird die Inzidenz des Visusverlust auf 35-50% aller PTC Patienten geschätzt.

Bei circa 20-35% der Patienten treten Doppelbilder aufgrund einer leichten Abduzensparese auf [20].

Etwa gleich häufig zeigen sich in der Regel Erbrechen und Übelkeit [6].

In den meisten Fällen dauert die Symptomatik circa drei Monate an. Bei längerem Anhalten der Symptomatik ist das Hauptsymptom oft Kopfschmerz [6].

#### **3.1.4. Pathogenese**

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist die Pathogenese des Pseudotumor cerebri Syndroms nicht vollständig geklärt [27]. Es gibt jedoch verschiedene Erklärungsansätze.

Obwohl sich das Krankheitsbild mit seinen verschiedenen Symptomen oft einheitlich präsentiert, ist die Wahrscheinlichkeit für einen einzigen Pathomechanismus relativ gering [28].

Das Gehirn, der Liquor und das Blut befinden sich in einem durch den Schädelknochen fest begrenzten Raum. Der Anstieg des intrakraniellen Drucks muss seine Ursache entweder in einer Zunahme der Hirngewebsmasse, des Blut- oder des Liquorvolumens haben [6].

Eine Theorie ist, dass die Pathologie durch eine mangelnde Liquorabsorption verursacht wird, in deren Folge das Liquorvolumen ansteigt. Man vermutet, dass proportional zu einem Druckgradienten zwischen Liquor und venösem Sinus der Liquor von den Arachnoidalzotten resorbiert wird. Eine erhöhte Ausflussresistenz durch einen erhöhten Druck im Sinus sagittalis superior führt zu einer verminderten Druckdifferenz zwischen Liquor und Sinus. Infolgedessen steigt der Liquordruck an, um den Druckgradienten wieder herzustellen [29, 30].

Unterstützend zu dem oben genannten Erklärungsansatz ist anzuführen, dass der Therapieerfolg durch Ablassen von Nervenwasser dafür spricht, dass das Problem in einer Zunahme des Liquorvolumens liegt.

Das System der Liquorzirkulation ist so anpassungsfähig, dass eine Druckschwankung durch Veränderung der Resorptionsmenge ausgeglichen werden kann [31]. Es ist nach wie vor nicht klar, wie sich die Arachnoidalzotten an eine erhöhte Resorption anpassen und mit welchen Mechanismen oder Transmittern eine Veränderung der resorbierenden Kanäle ausgelöst wird. Es wird die Meinung vertreten, dass eine Druckerhöhung durch einen erhöhten venösen Ausstrom gering gehalten wird [32].

Gegen die mehrfach geäußerte Theorie, dass das PTC-Syndrom durch eine Pathologie in der Liquorresorption entsteht, spricht, dass nur in seltenen Fällen eine Erweiterung der Ventrikel zu beobachten ist [33].

Levine hält dahingegen eine normale Ventrikelgröße mit der Theorie des Liquorresorptionsproblems vereinbar [34]. Durch den gesteigerten Druck möchte der Liquor räumlich expandieren. Anstatt sich in den Ventrikelräume auszuweiten, nutzt der Liquor dafür vor allem die Räume der spinalen Nervenwurzeln, die Nervenscheiden der Nervi optici und die Sella turcica. Das führt zu einem Papillenödem und dem Empty Sella Syndrom [35, 36].

Ein anderer Erklärungsansatz, der aber auch auf die Resorption des Liquors anspielt, wurde von Sussmann, King und zahlreichen anderen Forschergruppen formuliert. Mehrere Studien stellten in einem Teil der PTC Patienten eine verstärkte Thrombosierung der Venenwände fest [37]. Diese würde wiederum zu einer Störung der Abflussfunktion des Liquors führen [32, 38]. Diese These wurde erstmalig schon vor über 70 Jahren von Woodhall geäußert [39].

Neueste Erkenntnisse in der Tierforschung könnten auch auf eine Ursache im lymphathischen System hindeuten, welches eine Rolle beim Liquorabfluss spielt [40].

Zusammenfassend kann bislang keine Studie den genauen Pathomechanismus des erhöhten Hirndrucks beim PTC beweisend darstellen. Die meisten Studien und Argumente sprechen jedoch für eine Ursache im Liquorresorptionssystem.

### **3.1.5. Assoziierte Krankheitsbilder oder Ursachen**

Die Unterscheidung zwischen einem primären PTC und einem sekundären PTC wird heutzutage kaum noch getroffen. Es wird vermutet, dass die Diagnose des PTC viele Krankheitsbilder beinhaltet, von denen wenige bislang eindeutig identifiziert werden konnten [41].

Die Assoziation mit anderen Ursachen scheint bei Kindern größer (bis zu 50 %) als bei Erwachsenen [42]. Als häufige Ursache für PTC bei Kindern werden Ohreninfektionen vermutet [43].

Bei Erwachsenen lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Erkrankung und Adipositas belegen [44]. Weibliche Erwachsene weisen ein höheres Risiko für PTC als männliche Erwachsene auf [24].

In der Pädiatrie sind Adipositas und das weibliche Geschlecht vor allem Risikofaktoren bei Jugendlichen und nicht bei Kindern [45]. Das lässt vermuten, dass bei jüngeren Kindern ein anderer Pathomechanismus als bei Jugendlichen zu der Erkrankung führt [46]. Bei Adipositas und PTC kann eine Gewichtsabnahme als alleinige Therapiemaßnahme ausreichen [47].

Ein Zusammenhang zwischen Alter und Höhe des Liquoreröffnungsdrucks ist nicht zu belegen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Eröffnungsdruck mit dem Blutdruck zusammenhängt und dieser sich im Kindesalter relativ wenig verändert [48].

### **3.1.6. Differentialdiagnosen**

Eine Liquordruckerhöhung kann durch diverse andere Krankheitsbilder verursacht sein. Als Beispiele aufzuführen sind: Sinusvenenthrombose, Herzinsuffizienz oder auch das Vena Cava Superior Syndrom [49].

Ein Pseudotumor kann ebenfalls einigen anderen Erkrankungen ähnlich sein, die aber im Unterschied zu PTC pathologische Liquorparameter aufweisen. Hier zu nennen wären die Cryptokokkenmeningitis, Neurosarkoidose, Poliomyelitis, chronische Brucellose oder auch das Guillain-Barré-Syndrom [30].

Zum Ausschluss möglicher anderer Diagnosen ist außerdem eine hämostaseologische Untersuchung notwendig. Der Ausschluss einer zugrundeliegenden Sinusvenenthrombose erfolgt laborchemisch und in der Bildgebung [17].

### **3.1.7. Therapie**

PTC stellt oft ein passageres Problem dar, welches selten länger als 3 Monate Symptome verursacht. Die Therapie des Krankheitsbildes ist komplex, aber in den meisten Fällen erfolgreich [6].

Sie zielt vor allem darauf ab, die Symptome zu lindern, den Druck zu senken und langfristige Schäden der Sehnerven zu vermeiden [50]. Bis jetzt gibt es keine festen

Leitlinien der Evidenzklasse I oder II zu einem Therapieschema bei PTC bei Kindern.

Folgende Tabelle fasst die verschiedenen Ansätze zusammen:

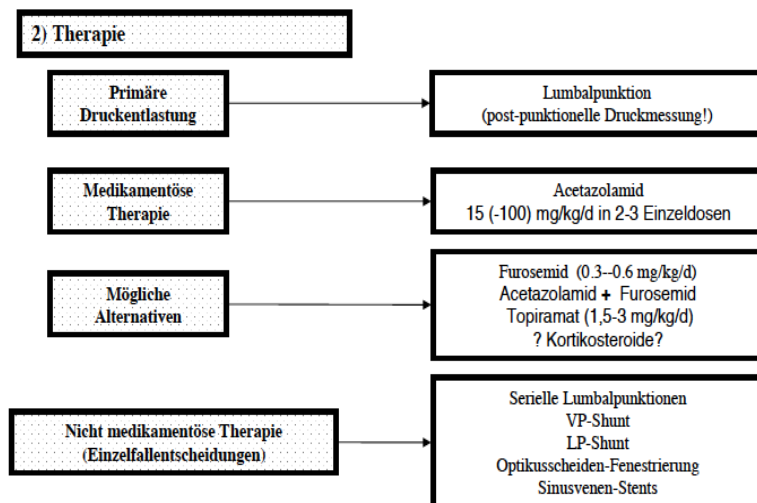
	Studie Glasgow	Studie Sydney
Fallzahl	118	144
Keine Behandlung	22	6
Wiederholte LPs	80	11
Acetazolamid	3	67
Steroide	20	49
Diuretika	0	4
CSF Shunt	1	29
Subtemporale Dekompression	5	0
ONSD	0	7
Andere Behandlung	3	2
Einfache Behandlung	103	117
Kombinierte Behandlung	15	17
Erste Behandlung erfolgreich	74 (62,7%)	85 (59,0%)
Weitere Behandlung nötig	44 (37,3%)	59 (41,0%)

**Tabelle 3: Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten bei PTCS und ihre Verteilung [6]**

Diese Fallserien stammen aus Kollektiven an Erwachsenen; für Kinder wurden bisher keine erhoben.

Aus der Tabelle geht hervor, dass in Glasgow 20% der Patienten keine Behandlung erhalten haben. Johnston untersuchte 1992 ein Kollektiv von 277 Patienten mit PTC, die unbehandelt waren. Diese Patienten sind zum größten Teil Patienten, die sich schnell (< 3 Monate) von der Symptomatik erholten und dann keiner weiteren Behandlung bedurften. Nicht zu behandeln scheint sinnvoll, wenn der Patient nur kurzzeitig symptomatisch ist und das Krankheitsbild sehr mild ausgeprägt ist. Manchmal ist es ausreichend, den verursachenden Faktor zu eliminieren, wie zum Beispiel ein zu erhöhtem Hirndruck führendes Medikament (Wachstumshormone, Steroide oder Antibiotika) abzusetzen [6].

Je nach Ausprägung des Krankheitsbildes ist auch die Art der Therapie zu variieren. Tibussek veröffentlichte einen Vorschlag zum Therapiealgorithmus.



Tibussek 2008

**Abbildung 1: Therapieschema PTC nach Tibussek [51]**

Tibussek schlägt als primäre Therapiemaßnahme die Lumbalpunktion vor.

Nach den Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zu PTC bei Erwachsenen soll die Lumbalpunktion erst erfolgen, wenn der Patient zusätzlich zu den Kopfschmerzen ein Papillenödem aufweist. Es wird vorgeschlagen, den Druck unter 20 cm H<sub>2</sub>O zu senken [52].

Weitere Lumbalpunktionen werden durchgeführt, wenn die Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht reagieren [52]. Man geht davon aus, dass gerade bei Patienten mit sehr hohem Druck die LP (Lumbalpunktion) die wirkungsvollste Therapie sei. Der Druck steigt zwar nach der LP wieder an, allerdings wird vermutet, dass aufgrund der wiederholten Punktion eine Art Fistel entsteht, die den Druck entlastet [6].

Es gibt kein Medikament, das ausschließlich für PTC zugelassen ist.

Acetazolamid (Diamox®) ist ein gängiges Medikament für die Behandlung von PTC. Acetazolamid hemmt die Carboanhydrase und verringert so die Liquorproduktion. Als Nebenwirkungen können eine metabolische Azidose, Kribbelparästhesien, Geschmacksveränderungen und selten eine aplastische Anämie auftreten [24].

Die AWMF Leitlinien empfehlen als Therapiestufe 1 die Behandlung mit Acetazolamid in Kombination mit Gewichtsabnahme. Diese Vorschläge sind allerdings auf die



Behandlung von Erwachsenen angepasst. Therapiestufe 1 soll dann verfolgt werden, wenn nur eine leichte STP (Stauungspapille) vorliegt [52]. Die Maßnahme der Gewichtsreduktion stellt nach Forschungsstand vor allem bei übergewichtigen, erwachsenen Frauen mit PTCS eine erfolgreiche Therapie dar [53].

Eine Alternative zu Acetazolamid ist Topiramat (TPM), auch ein Carboanhydrase-Hemmer. TPM scheint von der Wirkung einen ähnlich starken Effekt wie Acetazolamid zu haben. Eine z.T. gewünschte Nebenwirkung von TPM ist eine Gewichtsreduktion [54]. In höherer Dosierung wurden bei TPM neuropsychologische Beeinträchtigungen der Patienten festgestellt [55].

Es ist immer noch unklar, ob die Behandlung mit Acetazolamid in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden wie der LP oder zusammen mit Steroiden einen größeren Effekt auf den Hirndruck hat [6].

Furosemid kann in Kombination mit Acetazolamid oder TPM angewendet werden [52]. Auch die alleinige Anwendung von Diuretika ist eine Behandlungsmöglichkeit [6].

Umstritten ist nach wie vor die Anwendung von Corticosteroiden, wie zum Beispiel mit Prednisolon oder Dexamethason. Bei Anwendung von Corticosteroiden in Kombination mit Acetazolamid werden gute Erfolge berichtet [43]. Die Behandlung mit Steroiden kann vor allem zu folgenden Nebenwirkungen führen: Diabetes mellitus, Ulzerationen, Stammfettsucht und psychotische Symptome [6]. Behandelt man aber kurzfristig und unter engmaschiger Kontrolle, können die Nebenwirkungen gering gehalten werden [23].

Eine operative Therapieform ist die Dekompression der Optikusnervenscheide, die bei drohender Erblindung durch die Stauungspapille durchgeführt werden kann. Mittels einer Orbitotomie wird ein superolateraler oder inferonasaler Schnitt in die Dura mater des N.opticus gesetzt [56]. Auch ein transnasaler Zugang ist möglich [57]. Über den Mechanismus, wie die Inzision letztendlich den intrakraniellen Druck senkt, herrscht bis heute kein Konsens. ONSD (Optikusscheidendekompression) stabilisiert vor allem den

Visus und wirkt weniger auf die Kopfschmerzen, weswegen sie oft nicht als alleinige Therapie ausreicht [6].

Durch das Einsetzen eines Shunts werden gute Erfolge in der Behandlung der Kopfschmerzen und der Vermeidung des Papillenödems erzielt. Trotzdem ist die Indikation vorsichtig und nur bei therapierefraktären Patienten zu stellen.

Diese beiden operativen Methoden werden von den AWMF-Leitlinien unter folgenden Umständen nahe gelegt: Therapiestufe 1 und 2 wurden bereits erfolglos versucht, wobei der Patient trotzdem unter einem progredienten Visusverlust und einem Gesichtsfelddefekt leidet [52].

### **3.1.8. Prognose**

Der Verlauf der Erkrankung ist gutartig. Der PTC ist eine selbst-limitierende Erkrankung. Rezidive nach der Therapie sind gering [6]. Dauerhafte Schäden des visuellen Systems bestehen in der Regel nur bei ausgedehnter Zeitdauer von Beginn der Symptomatik bis zu Beginn der Therapie [24].

### **3.1.9. Ausblick**

In Deutschland nahm die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen die Erkrankung 2008 in ihr Projekt auf. Es sollen Inzidenz und Prävalenz von PTC in Deutschland erfasst werden. Risikofaktoren werden evaluiert und das Therapie-Regime soll dokumentiert werden. Des Weiteren sollen Faktoren identifiziert werden, die ein Rezidiv wahrscheinlich machen und solche, die mit einem guten Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie in Zusammenhang stehen. Aus diesen Daten soll ein Register erstellt werden, dem alle unter 18 Jahre alten Patienten in Deutschland gemeldet werden können [58-60].

## **3.2. Diagnostikmethoden**

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie veröffentlicht jährlich neue Leitlinien zu neurologischen Erkrankungen. Zu Pseudotumor cerebri wurden sie das letzte Mal 2011 herausgegeben, allerdings nur für Erwachsene.

Es wurden Empfehlungen zur Diagnostik ausgesprochen, die im folgenden Abschnitt dargestellt werden sollen.

Die Anamnese sollte folgende Punkte beinhalten: Klinische Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung, Schlafgewohnheiten, Medikamenteneinnahme (Tetrazykline, Nalidixinsäure, Retinoide; Danazol, Lithuim, Tamoxifen, Indometacin, Wachstumshormone, Alpha-Interferon und Cyclosporin), endokrinologische Erkrankungen, Adipositas und Gewichtszunahme [24, 61, 62].

Ursachen eines sekundären Pseudotumor cerebris müssen ausgeschlossen werden (Ausschluss duraler Fisteln, einer primären Einengung des Hirnsinus und hormoneller Störungen)[63].

Der behandelnde Arzt ist dazu angehalten mit einer ausführlichen neurologischen und ophthalmologischen Untersuchung zu beginnen. In der ophthalmologischen Untersuchung werden Gesichtsfeld, Visus und Bulbusmotilität und der Augenhintergrund zum Ausschluss einer Stauungspapille untersucht. Eine Fotodokumentation der Stauungspapille ist empfehlenswert [64].

Die Stauungspapille ist kein obligatorisches Diagnostikum, da sie gerade in der Untersuchung von PTC Kindern fehlen kann [65].

Eine moderne Art, das Papillenödem festzustellen, ist die Methode der Laser-Scanning Ophthalmoskopie (=SLO) durch den Heidelberg-Retina-Tomograph [66].

Ungefähr die Hälfte der Patienten zeigt Auffälligkeiten im Sehen von Kontraststärken [11].

### **3.2.1. Lumbalpunktion**

Die Diagnose Pseudotumor cerebri erfordert eine Messung des Liquoreröffnungsdrucks [67]. Der Arzt stellt einen erhöhten Liquordruck in der Lumbalpunktion fest (je nach Literatur und ärztlicher Erfahrung über 20 cm H<sub>2</sub>O bis zu über 28 cm H<sub>2</sub>O). Die AWMF Leitlinie für PTC bei Erwachsenen setzt den pathologischen Druck auf 25 cm H<sub>2</sub>O fest [68].

Die Lumbalpunktion ist im Liegen durchzuführen. Die genaue Beinposition des Kindes scheint neuesten Studien nach nur einen geringen Einfluss auf die gemessene Druckhöhe zu haben. Die Größe der verwendeten Nadel hat offensichtlich einen Einfluss auf den gemessenen Druck: bei Verwendung größere Nadeln wird tendenziell ein niedriger Druck gemessen, während bei Verwendung kleinerer Nadeln ein höherer Druck gemessen wird [69].

Die Punktion kann unter oder ohne Sedierung erfolgen. Eine Einflussgröße auf den gemessenen Druck ist die Dosis des verwendeten Sedativums. Wenn keines verwendet wird, so ist der Grenzwert des Drucks tiefer anzusetzen, nämlich bei 25 cm H<sub>2</sub>O [16]. Nachdem die Patienten aus einer Anästhesie wieder erwachen, steigt der Druck an [70]. Verschiedene Anästhetika werden in Deutschland verwendet.

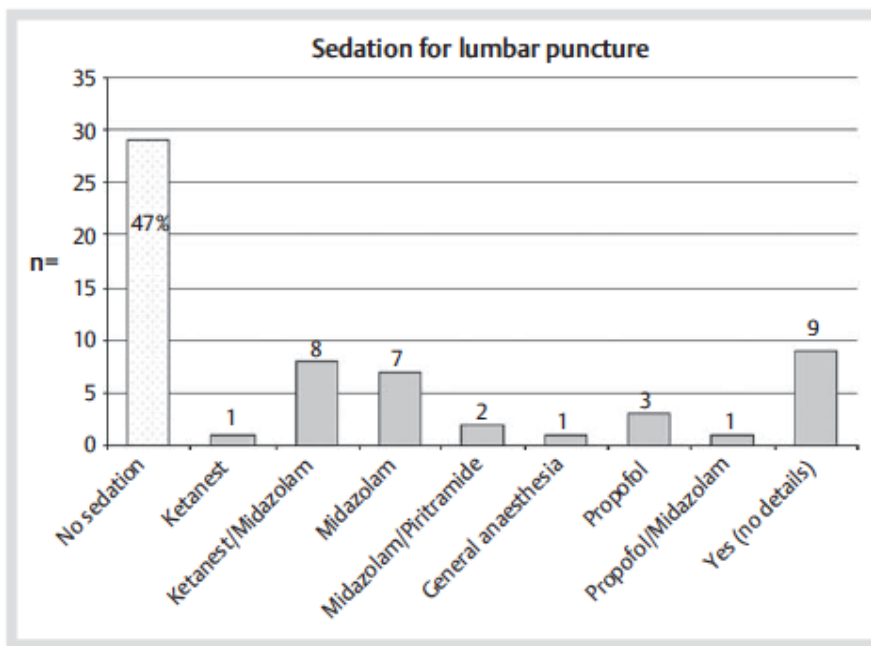


Abbildung 2: Verwendung verschiedener Anästhetika für die LP bei Kindern [71]

Die Verwendung der Anästhetika variiert also stark und kann zu falsch hohen oder niedrigen Ergebnissen in der Messung des Drucks führen [48].

Medikament	Hirndruck
Ketamin	↑
Inhalative Anästhetika	↑

Opiode	↓
Midazolam	↓
Propofol	↓
Kein Anästhetikum	↑

**Tabelle 4: Einfluss der verschiedenen Sedativa auf die Hirndruckhöhe**

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Ketamin den Eröffnungsdruck erhöht [72]. Auch inhalative Anästhetika können einen pathologisch hohen Hirndruck suggerieren. Opioide, Midazolam und Propofol hingegen können zu einer Senkung des Drucks führen [73].

Die Durchführung einer Lumbalpunktion ohne Verwendung jeglicher Analgosedierung verfälscht gerade bei jüngeren Kindern das Ergebnis. Schmerz und eine unruhige Körperhaltung erhöhen den Eröffnungsdruck [74]. Es wird empfohlen, die LP unter Sedierung durchzuführen.

Neben der Höhe des Drucks werden Zellzahl und Eiweiß bestimmt.

### 3.2.2. Bestimmung des Hirndrucks mittels spontaner Venenpulsation

Die spontane Pulsation der Vene (SVP) beschreibt eine leichte Veränderung des Querschnitts der retinalen Vene, erstmals beschrieben von Coccius 1853 [75].

Um eine SVP zu beobachten, muss der Ophthalmologe die weitgestellte Pupille mit dem direkten Ophthalmoskop untersuchen [76]. Fehlt bei dem Patienten die SVP und vermutet man einen erhöhten intrakraniellen Druck (ICP), so kann sich der Augenarzt mit folgender Methode einem Schätzwert des ICP annähern: Um eine Venenpulsation zu beobachten, muss der IOP („intraocular pressure“) den ICP überschreiten. Der IOP kann durch Druck auf den Bulbus so lange erhöht werden, bis eine SVP auftritt. Tritt dieser auf, muss schnellstmöglich eine Druckmessung vorgenommen werden. Dieser Druck entspricht dann dem Wert, bei dem der IOP gerade den ICP überschreitet und kann so ein Näherungswert für die Höhe des ICP darstellen. Allerdings ist durch den zeitlichen Abstand der Druckmessung und der Venenpulsbeobachtung keine exakte Wertbestimmung möglich. Gerade bei Patienten mit Stauungspapille kann die Auslösung des Pulses schwieriger sein [77].

Diese Art der Messung hat folgenden physiologischen Hintergrund: Die zentrale Netzhautvene läuft durch die Optikusnervenscheide, bevor sie in den Sinus cavernosus drainiert. Hier wird sie vom intrakraniellen Druck beeinflusst. Übersteigt der Zentralvenenabflussdruck („venous outflow pressure“: VOP) den intrakraniellen Druck („intracranial pressure“: ICP), ist der Abfluss gewährleistet.

Insofern ist der Zentralvenenabflussdruck ein Indikator für die Höhe des Hirndrucks. Der normale Zentralvenenabflussdruck liegt bei 20 mmHg. Übersteigt der Zentralvenenabflussdruck 30 mmHg, so kann darauf geschlossen werden, dass der ICP über 15 mmHg liegt [78]. Der Zusammenhang lässt sich laut Firsching, R. in einer Funktion darstellen:

$$\text{ICP} = 0.903 \times \text{Zentralvenenabflussdruck} - 8.87$$

Die Pulsation wird hervorgerufen durch den Druckgradient zwischen Liquor und Augeninnenraum. Der Augeninnendruck schwankt arteriell bedingt während der Herzaktion. Während der Systole fließt Blut in das Auge, das Augenvolumen wird größer und folglich auch der Intraokulardruck. Das führt dazu, dass auch der venöse Ausstrom einen pulsatorischen Rhythmus annimmt, bedingt durch den schwankenden Augeninnendruck [79]. Der intraokuläre Druck verändert sich dabei stärker als der intrakranielle Druck und führt deswegen dazu, dass auch der Blutausfluss durch die Zentralvene nicht gleichmäßig ist, also pulsiert [80].

Sobald sich der intrakranielle Druck dem Augeninnendruck angleicht, verschwindet die Pulsation. Je höher der intrakranielle Druck liegt, desto wahrscheinlicher verschwindet die SVP [81]. Bei einem Druck, der unter 18 bis 19 cm H<sub>2</sub>O liegt, ist in der Regel eine SVP zu beobachten. 90 % aller gesunden Patienten zeigen spontane Venenpulsationen. Bei Patienten mit erhöhten Hirndruck können diese verschwinden oder vorhanden sein [82]. Hat ein Patient ein Papillenödem, so weist er in der Regel keine SVP auf [81].

Die fehlende SVP muss nicht unbedingt mit einem erhöhten Hirndruck zusammenhängen. So können auch eine Neuritis des Nervus opticus oder eine ischämische Optikusneuropathie zu einer fehlenden SVP führen [83]. Bei Patienten mit idiopathisch erhöhtem Hirndruck kann der intrakranielle Druck auch Normwerte erreichen, so dass durchaus auch Venenpulsationen beobachtet werden können [84].

### 3.2.3. Non-invasive Hirndruckbestimmung mittels MRT

Eine neuartige Methode erlaubt es, über dynamische Messungen des Blut- und des Liquorflusses im MRT eine Hirndruckbestimmung vorzunehmen. Folgende Parameter werden bestimmt: der zerebrale Blutfluss („total cerebral blood flow“: TCBF), die Compliance, bzw. die Elastance des Gehirns und der intrakranielle Druck. Die Methode basiert darauf, dass durch Systole und Diastole und den sich ständig ändernden Blutfluss das intrakranielle Volumen und so auch der intrakranielle Druck leicht schwanken. Die Größe der intrakraniellen Elastance lässt sich daraus ableiten, wie stark diese Druckschwankungen ausgeprägt sind, also wie sehr sich der Druck im Verhältnis zum Volumen ändert. Der mittlere intrakranielle Druck („intracranial pressure“: ICP) lässt sich aus dem linearen Verhältnis zwischen der Elastance und dem Druck gemäß folgender Gleichung berechnen:

$$P = P_1 e^{E_1 V}$$

P: ICP

$P_1$  : Druckkoeffizient

$E_1$ : Elastance-Koeffizient

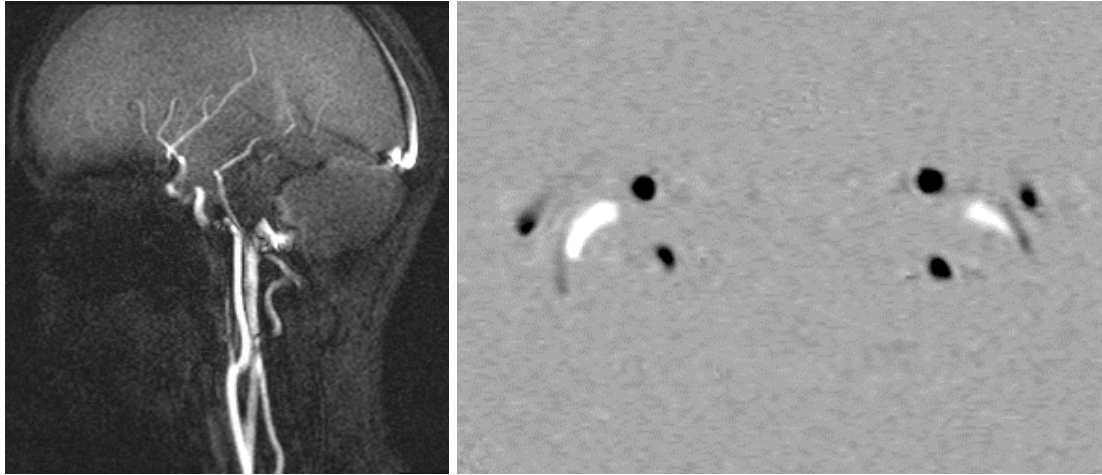
V: intrakranielle Volumen

Das MRT bestimmt den arteriellen und den venösen Zu- und Abfluss durch die Herzaktion. Der Zu- und Abfluss führt dazu, dass sich das intrakranielle Volumen mit jedem Herzschlag ein wenig verändert [85]. Diese leichte Volumenveränderung durch jeden Herzschlag wird vom MRT mittels eines Fluss-Volumen-Druck-Modells bestimmt [86].

Während der Systole steigen das intrakranielle Volumen und der intrazerebrale Druck, während der Diastole sinken beide [85]. Das liegt daran, dass während der Systole der arterielle Einstrom größer ist als der venöse Ausstrom. Steigt der intrakranielle Druck, verschiebt sich Liquor vom Schädel in den Spinalkanal, sinkt der Druck, fließt der Liquor zurück vom Spinalkanal in den Schädel.

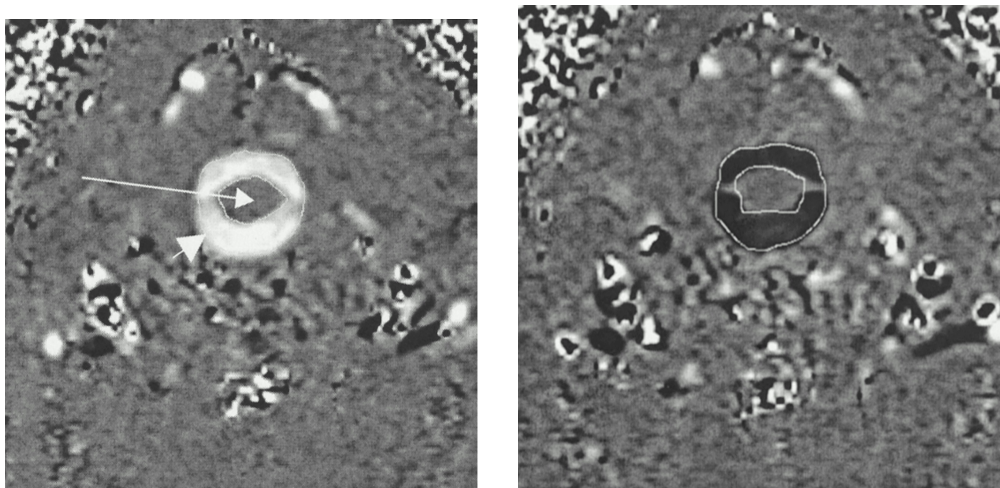


Mittels verschiedener schneller Phasenkontrast-Magnetresonanztomographien können die Flüssigkeitsverschiebungen bestimmt werden. Es wird der gesamte zerebrale Blutfluss aus dem Zufluss durch die Karotiden und die Vertebralarterien und dem Abfluss durch die Jugular- und Vertebralvenen berechnet (TCBF).



**Abbildung 3: Messung des arteriellen und venösen Blutflusses mittels Phasenkontrast-MRT (linkes Bild: MRT-Schädel; rechtes Bild: Darstellung der A. carotis int., A. vertebralis (schwarz) und der V. jugularis int. (weiß) [87, 88]**

Die Druckveränderung des Liquors („cerebrospinal fluid“: CSF) kann aus der Flüssigkeitgeschwindigkeit abgeleitet werden. Aus der Druckveränderung des CSFs wird auf die intrakranielle Druckveränderung geschlossen.



**Abbildung 4: Darstellung des Foramen magnum mittels Phasenkontrast-MRT (linkes Bild: systolische Phase; Liquor fließt von kranial nach spinal; rechtes Bild: diastolische Phase; Liquor fließt von spinal nach kranial) [88]**

In der Bildgebung ist bei PTC keine Raumforderung, die die Pathologie des erhöhten Hirndrucks anderweitig begründen würde, zu sehen. Charakteristisch für das



Krankheitsbild ist die radiologische Darstellung einer leeren Sella und eine Erweiterung der Optikusnervenscheiden [89, 90]

Die MR-ICP Messung (Hirndruckbestimmung mittels MRT) bietet gegenüber der invasiven Lumbalpunktion zahlreiche Vorteile. Die Komplikationen der Lumbalpunktion wie zum Beispiel postpunktionelle Kopfschmerzen oder Rückenschmerzen entfallen. Es ist außerdem eine häufigere Bestimmung des Hirndrucks möglich, so dass die Wirksamkeit der Therapie engmaschiger überwacht werden kann.

#### **3.2.4. Fehler in der Diagnostik**

Häufig wird die Diagnose PTC gestellt, ohne dass die Friedman Kriterien erfüllt worden sind. Mehrere Fehlerquellen sind möglich.

Ist die Zellzahl in der Liquoranalyse erhöht, so ist eher an eine Infektion als an PTC zu denken. Sind die Liquorräume in der Bildgebung erweitert, so ist die Diagnose eines Hydrozephalus wahrscheinlicher.

Die Drusenpapille, die ischämische Optikusneuropathie, die Uveitis oder das Pseudopapillenödem als Papillenanomalien können als Stauungspapille fehldiagnostiziert werden.

Die typische Stauungspapille ist anhand verschiedener Charakteristika zu erkennen: sie entsteht innerhalb von Tagen, entwickelt sich von inferior oder superior nach zentral, die Venenpulse verschwinden ab einem Druck von 18 cm H<sub>2</sub>O und „cotton wool spots“ können zu finden sein.

Wie bereits oben erwähnt, spielt die Art der Analgosedierung eine Rolle als Fehlerquelle für falsch hohe oder niedrige Druckwerte [51].

### **3.3. Zielsetzung der Arbeit**

Pseudotumor cerebri bei Kindern ist eine seltene und deswegen noch relativ unerforschte Erkrankung. Gerade deswegen ist eine Gegenüberstellung der wenigen pädiatrischen PTC Erkrankungen mit dem Stand der Wissenschaft relevant.

### **3.3.1. Vergleich der erhobenen Daten mit dem Stand der Wissenschaft**

Ein Ziel ist es, die erhobenen Daten der PTC Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals mit aktuellen Datenerhebungen zu vergleichen und einzuordnen. Hierbei soll untersucht werden, ob sich die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs mit internationalen Beobachtungen decken.

### **3.3.2. Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern**

Die Studie untersucht, ob der publizierte Grenzwert von Avery et al. (2011) von 28 cm H<sub>2</sub>O für einen erhöhten Hirndruck bei Kindern auch auf das Kollektiv der PTC Patienten des Dr. von Haunerschen Klinikum retrospektiv gut anzuwenden ist. Der postulierte Grenzwert erschien aufgrund der klinischen Erfahrung höher als erwartet.

In seiner aktuellsten Veröffentlichung 2014 teilt Avery einige Bedenken mit [48, 91]:

- Seine Festlegung auf den Grenzwert von 28 cm H<sub>2</sub>O erfolgte anhand eines Patientenkollektivs, das aufgrund einer klinischen Indikation lumbar punktiert werden sollte. Für die Festsetzung des Wertes fehlte eine gesunde Kontrollgruppe.
- Die Lumbalpunktion stellt ein Eingriff dar, der schwer zu standardisieren ist. Die durchführenden Ärzte unterscheiden sich in Erfahrung und Technik.
- Verschiedene Variablen wie verwendete Sedativa und der BMI können sich auf den Liquoreröffnungsdruck auswirken [48].
- Der intrakranielle Druck ist ein dynamischer Parameter. Eine Einzelmessung kann zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen führen [92].

Aufgrund dieser Argumente schlug Avery et al. vor, den Grenzwert im klinischen Zusammenhang und nicht isoliert zu betrachten [48].

Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv finden sich wahrscheinlich ebenfalls untypische Fälle. Die Diagnose kann in einigen Fällen auf Grundlage des klinischen Gesamtbilds und der Besserung nach Lumbalpunktion gestellt werden.

### **3.3.3. Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit**

Geben Lumbalpunktion, Venenpulsbestimmung oder die non-invasive Druckmessung durch das MRT dem Arzt eine Möglichkeit, über Prognose und Wirksamkeit der Therapie eine Aussage zu treffen? Insbesondere non-invasive Techniken, wie die augenärztliche Untersuchung oder die neue Methode der Druckbestimmung durch das MRT, wären für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs wünschenswert.

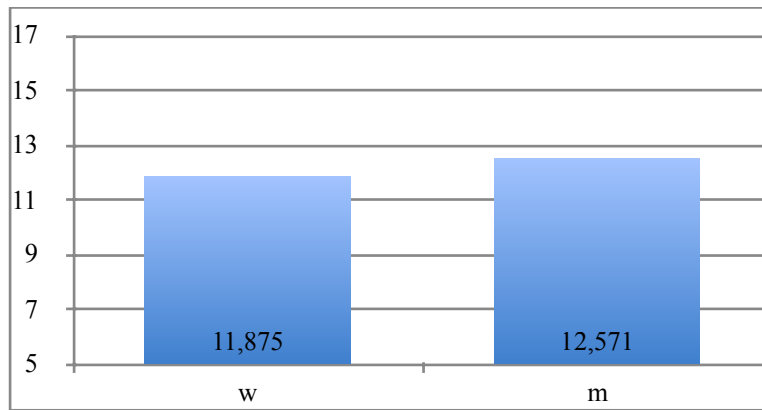
## **4. Patienten, Material und Methoden**

### **4.1. Patientenkollektiv**

Die vorliegende Studie erfolgte retrospektiv auf Grundlage der Krankenblattdokumentation und des Archivs des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, das des Universitätsklinikums Großhadern und der Augenklinik Innenstadt München.

Das Patientenkollektiv bestand aus 15 Kindern und Jugendlichen, die aufgrund der Diagnose PTC in den Jahren 2008 bis 2012 im Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt worden sind.

Es wurden 8 weibliche und 7 männliche Kinder in die Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug 12,20 Jahre (Spannweite von 5-17 Jahren). Der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten lag bei 12,57 Jahren, der Durchschnitt der weiblichen Patientinnen bei 11,88 Jahren. Bei den Probanden wurden folgende Nebendiagnosen festgestellt: Fibromyalgie, Asthma bronchiale, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, Hashimoto-Thyreoiditis, Amaurosis und kombinierte Entwicklungsverzögerung



**Tabelle 5: Mittelwert des Patientenalters männlich und weiblich**

Patient	Patientenalter	Geschlecht
1	15	W
2	17	W
3	15	M
4	5	W
5	16	W
6	13	W
7	6	M
8	11	M
9	5	W
10	11	M
11	16	M
12	13	M
13	13	W
14	16	M
15	11	W

**Tabelle 6: Demographische Daten des Patientenkollektivs**

Bei zehn Patienten wurde das Gewicht gemessen und die entsprechende Perzentile in den Krankenakten eingetragen:

Patient	Alter	BMI Perzentile
1	15	92.
2	17	14.
3	15	13.
5	16	36.
6	13	83.
7	6	95.
8	11	22.
9	5	55.
12	13	7.
15	11	11.

**Tabelle 7: BMI Perzentilen der Patienten**

Hierbei lagen 2 Patienten in einem übergewichtigen Gewichtsbereich. Der Rest der Patienten lag im normalen Gewichtsbereich.

Das Kollektiv wurde ermittelt aus allen Patienten bis zum 18. Lebensjahr, bei denen im Klinikum Großhadern unter der Verdachtsdiagnose Pseudotumor cerebri ein MRT durchgeführt wurde.

Die Studiengruppe umfasste ursprünglich 42 Patienten. Davon wurde bei 10 Patienten nach der ophthalmologischen Untersuchung oder nach der Lumbalpunktion die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt. Weitere 9 Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, da sie im Jahr 2006 oder 2007 untersucht und therapiert wurden und noch keine non invasive Druckmessung durch das MRT angewandt wurde. 3 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie die diagnostischen Kriterien für Pseudotumor cerebri nicht erfüllten. Bei weiteren 5 Patienten konnte kein Hirndruck ermittelt beziehungsweise keine Lumbalpunktion vorgenommen werden.

## **4.2. Einschlusskriterien**

Insgesamt 15 Patienten wurden mit folgenden Kriterien in die Studie eingeschlossen:

- Die Diagnose Pseudotumor cerebri wurde gestellt.
- Die Stellung der Diagnose setzte eine intrakranielle Liquordruckerhöhung voraus, die nicht von einer intrakraniellen Raumforderung oder einer venösen Thrombose verursacht worden ist.
- Erhöhter Hirndruck als Folge einer Medikamentennebenwirkung wurde ausgeschlossen.
- Die cerebrale Bildgebung sowie die Liquoranalyse waren unauffällig [67].
- In einigen Fällen wiesen die Kinder keinen erhöhten Hirndruck auf [48]. Die Diagnosestellung erfolgte bei diesen Patienten aufgrund einer eindeutigen klinischen Besserung durch eine medikamentöse Therapie oder durch Ablassen von Nervenwasser bei der Lumbalpunktion.
- Der Krankheitsverlauf war ausreichend in den Krankenakten dokumentiert worden.

Der Grenzwert eines pathologischen Liquoreröffnungsdruck wurde, orientiert an Robert Averys Studie, auf 28 cm H<sub>2</sub>O festgelegt [16].

### **4.3. Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde aus dem Archiv der Radiologie in Großhadern entnommen. Hier wurde im Rahmen einer Studie zur non invasiven Druckbestimmung ein Kollektiv angelegt. Aus diesem Kollektiv wurden Patienten ermittelt, die gleich alt waren und das gleiche Geschlecht hatten wie die Patienten der Vergleichsgruppe und daher mit dem Patientenkollektiv verglichen werden konnten. Es konnten 12 Patienten ermittelt werden, die diese Voraussetzungen erfüllten und deren Untersuchung anhand valider Messungen stattgefunden hatte.

### **4.4. Methodik**

Folgende Dokumentationen wurden verwendet:

- die Datenerhebung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, Klinikum der Universität München
- die Datenerhebung der Augenklinik München, Klinikum der Universität München
- die Datenerhebung der Radiologie des Klinikum Großhadern, Klinikum der Universität München

Aus dem Dr. von Hauenrschen Kinderspital konnten die Symptomatik, die Anzahl und die Ergebnisse der Lumbalpunktionen, der Krankheits- und Therapieverlauf ermittelt werden. In der Augenklinik wurden die Anzahl und Ergebnisse der Venenpulsbestimmung und jegliche ophthalmologische Symptomatik erhoben. Im Archiv der Radiologie am Klinikum Großhadern wurde die Datenbank ergänzt durch Anzahl und Ergebnisse der non-invasiven Druckmessung durch das MRT.

### **4.5. Statistische Methoden**

Mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., U.S.A.) wurde die statistische Auswertung durchgeführt. Die metrischen Variablen wurden als Mittelwerte

und Mediane dargestellt, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden.

Die Angabe der Häufigkeiten erfolgte mittels gesamter und gültiger Prozentzahlen.

Der Shapiro-Wilk-Test wurde angewandt um die metrischen Variablen hinsichtlich ihrer Normalverteilung zu überprüfen. Die getesteten Variablen wiesen eine Normalverteilung auf (Shapiro-Wilk-Test:  $p > 0,05$ ) [93].

Die zu untersuchenden Fragestellungen werden mit nicht-parametrischen Tests untersucht: Gruppenvergleiche zwischen Patienten und Kontrollgruppe werden mittels des Wilcoxon Mann Whitney U-Test durchgeführt.

Es wurde für alle durchgeführten Tests eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung durchgeführt, wobei für alle statistischen Tests ein  $p\text{-Wert} < 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

In den von SPSS erstellten Grafiken wurden zur Darstellung der Mittelwerte und Mediane Fehlerbalken, Balkendiagramme und Box-Plots verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler bzw. Standardabweichungen veranschaulicht wurden. Die Verteilung von Variablen wurde in Histogrammen gezeigt. Der Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde in Streudiagrammen abgebildet. In die Streudiagramme wurde die Regressionsgerade eingetragen.



## 5. Ergebnisse

### 5.1. Datenerhebung zum Vergleich mit dem Stand der Wissenschaft

Verschiedene Parameter wie die Verteilung der Symptomatik, die Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung und das Gewicht wurden ermittelt, um diese anderen Publikationen gegenüber zu stellen.

#### 5.1.1. Verteilung der Symptomatik

15 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Die Grafik zeigt, mit welchen Symptomen sich die Kinder erstmalig vorstellten.

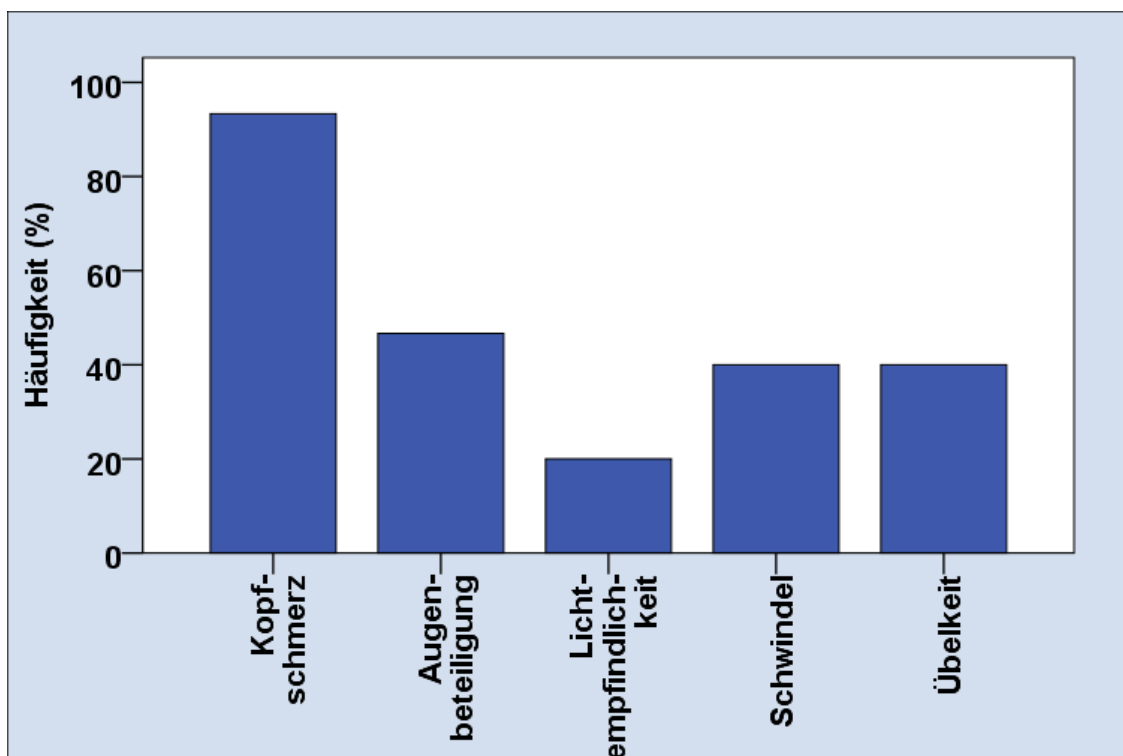


Abbildung 5: Vorstellungsgrund der PTC Patienten

Von den erfassten Kindern hatten fast alle leichte bis starke Kopfschmerzen.

Neben den Kopfschmerzen zeigten sich bei ca. 50% der Patienten ophthalmologische Symptome: Einschränkung des Gesichtsfelds oder der Farberkennung, eine Visusminderung, Doppelbilder und ein Defizit des N. abducens.

Ein Fünftel litt zusätzlich unter einer erhöhten Lichtempfindlichkeit. 40% der Patienten war begleitend schwindelig und/ oder übel.

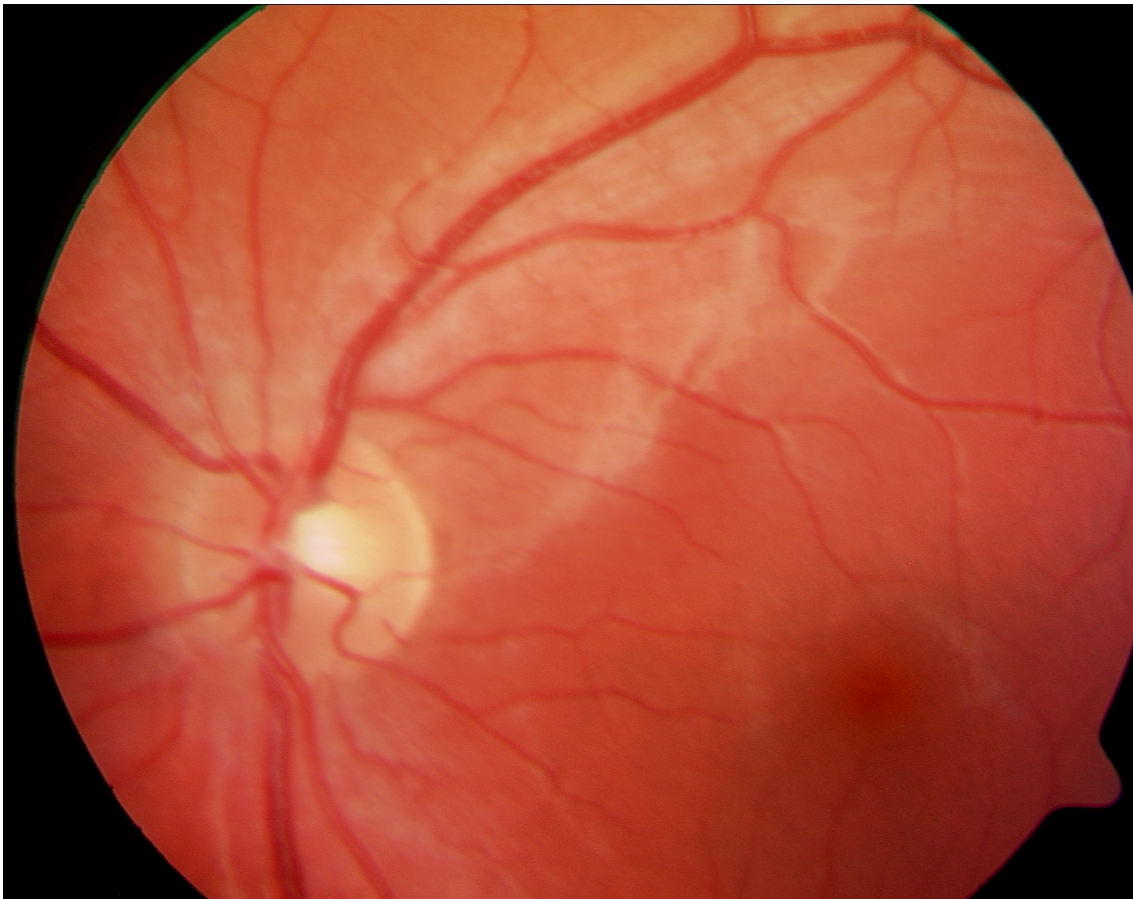
## **5.1.2. Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung**

### **5.1.2.1. Ophthalmologische Symptomatik**

Alle Patienten mit Verdachtsdiagnose Pseudotumor cerebri wurden einer augenärztlichen Untersuchung unterzogen mit folgenden Ergebnissen:

In 25 von 50 augenärztlichen Untersuchungen wurde eine Stauungspapille festgestellt.

Von 15 Patienten zeigten 60 % zumindest einmal eine Stauungspapille in der ophthalmologischen Untersuchung.



**Abbildung 6: Fotodokumentation der Stauungspapille von Patient 14; linkes Auge**

Patient	klinische Symptomatik	erhöhte Tensio	Stauungspapille
1	1,2,3	Nein	Nein
2	1	Ja	Ja
3	1,3	Nein	Nein
4	0	Nein	Nein
5	3	-	Ja
6	0	Nein	Nein
7	3	-	Ja
8	0	Ja	Ja
9	0	Nein	Ja
10	3	Nein	Ja
11	0	Nein	Nein
12	2,3	Nein	Nein
15	3,4	Nein	Nein

**Tabelle 8: Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung**

0= keine Symptomatik; 1= Perimetriever schlechterung; 2= gestörtes Farbsehen;  
3= Visusverschlechterung; 4= Abduzensdefizit

21,4 % der

Patienten litten unter einer Gesichtsfeldeinschränkung, 14,3 % hatten Probleme beim Farbsehen, die Hälfte der Patienten zeigte zumindest einmal eine Visusverschlechterung und eine Patientin bot das für Pseudotumor Cerebri Patienten oft typische Bild eines Abduzensdefizits. Bei keinem der Patientin war die Symptomatik anhaltend. Es handelte sich bei allen Kindern um eine schwankende Einschränkung, die durch die medikamentöse Therapie oder durch therapeutische Lumbalpunktionen behandelbar war.

#### **5.1.2.2. Stauungspapille und Hirndruck**

Es ist zu hinterfragen, ob ein erhöhter Hirndruck klinisch immer mit einer Stauungspapille einhergeht.

In 2 von 11 Fällen wurde trotz Stauungspapille kein erhöhter Druck über die Venenpulsbestimmung gemessen. In den restlichen Fällen ging eine Stauungspapille mit einer erhöhten Tensio einher.

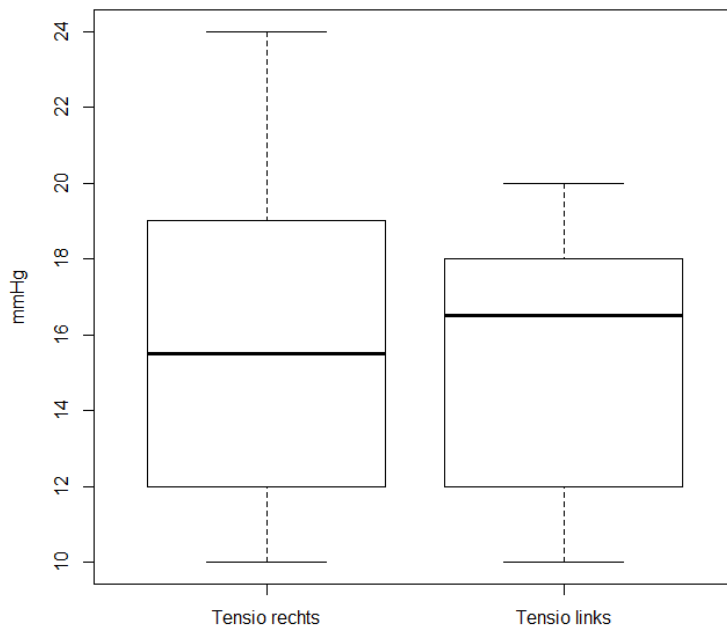
Die Patienten 2, 5, 7, 8, 9, 10 hatten in der Fundoskopie eine gestaute oder zumindest nicht klar begrenzte Papille. Von diesen Patienten hatten nur 2 eine erhöhte MRCIP-Messung (Hirndruckmessung mittels MRT) und nur 2 eine erhöhte Messung in der Lumbalpunktion. Auffällig war, dass alle diese Patienten unter schweren, lang andauernden Kopfschmerzen, in 5 Fällen begleitet von Übelkeit, litten. Die Patienten 4, 6 und 11 waren frei von ophthalmologischer Symptomatik.

### **5.1.2.3. Tensio**

Die Tensio wurde rechts und links im Verlauf bei den meisten Patienten gemessen. Sie wird mittels Venenpulsbestimmung bestimmt und regelmäßig durch einen Ophthalmologen bei Verdacht auf erhöhten Hirndruck erhoben (siehe Punkt 1.2.2). Sie gibt einen Hinweis auf die Höhe des Hirndrucks und wird deswegen auch gerne als Verlaufsparemeter verwendet.

Eine erhöhte Tensio liegt bei über 21 mmHg vor [95]. Demnach waren in unseren 17 vorliegenden Messungen 5 pathologisch erhöht.

Folgende Grafik zeigt die Mediane der ersten erhobenen Tensiomessung.



**Abbildung 7: Boxplot-Darstellung mit Medianen, Quartilen und Extrempunkten der ersten erhobenen Tensiomessung**

Der Median der jeweils ersten erhobenen Tensio lag rechts bei 15,5 mmHg und links bei 16,5 mmHg. Die Tensio wurde nicht nur bei Erstvorstellung sondern auch bei Wiedervorstellung oder im Verlauf erhoben. Die Mittelwerte aller weiteren erhobenen Tensiomessungen reichten bei der Messung des rechten Auges von 14,71 mmHg bis 25 mmHg, bei der Messung des linken Auges von 15,38 mmHg bis ebenfalls 25 mmHg.

### **5.1.3. Zusammenhang zwischen den Werten der Visuellen Analogskala und der Hirndruckmessung**

Zur Einschätzung der Kopfschmerzstärke bei Kindern bis zum 9. Lebensjahr wurde eine Gesichterskala herangezogen, die vergleichbar mit der Visuellen Analogskala (VAS) ist [96]. Diese wurde verwendet, um bei Kinder ab 9 Jahren eine Schmerzbeschreibung zu verdeutlichen [97]. Hierbei wurde die Stärke der Schmerzen des Kindes anhand eines Gesichtes oder auf einer Linie markiert, wobei die Zahl “0” oder ein lachendes Gesicht völlige Schmerzfreiheit bedeutet und die Zahl “10” oder ein weinendes Gesicht für die stärksten vorstellbaren Schmerzen stehen sollen.

Bei fast jedem Patienten ist eine solche Dokumentation der Schmerzintensität erfolgt. In einigen Fällen war auch eine simultane Dokumentation auf der Kopfschmerzskala und der Messung des Hirndrucks mittels Lumbalpunktion zu finden.

Es sollte untersucht werden, ob zwischen der Stärke der Kopfschmerzen und der Höhe des Hirndrucks ein Zusammenhang bestand.

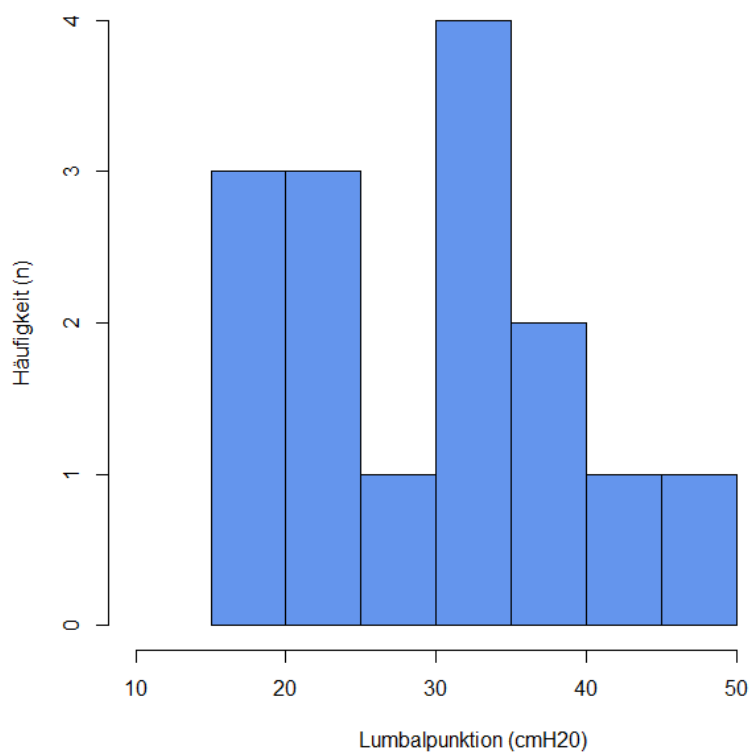
Für die gleichzeitig erhobenen Werte von der Lumbalpunktion und der VAS wurde die Korrelation nach Spearman berechnet. Dabei wurde jeweils ein Korrelationskoeffizient der ersten Wertepaare bestimmt:  $\rho=0,7177$  ( $p=0,047$ ).

Beim Vergleich der Schmerzintensität mit der Höhe des über die Lumbalpunktion gemessenen Hirndrucks war ein Zusammenhang feststellbar (Korrelationskoeffizient  $p=0,047$ ). Erhöhter Hirndruck geht im untersuchten Patientenkollektiv mit einer vermehrten Schmerzintensität einher.

Berechnet man den Korrelationskoeffizient nach Spearman im Hinblick auf alle Wertepaare, ist kein Zusammenhang darstellbar ( $\rho=0,166$ ;  $p=0,587$ ).

### **5.2. Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern**

Eine Erhebung der Werte für den Hirndruck durch die Lumbalpunktion, das MRT und die Venenpulsbestimmung wurden durchgeführt, um sie vor dem von Avery vorgeschlagenem Grenzwert von 28 cm H<sub>2</sub>O einzuordnen [91].



**Abbildung 8: Druckhöhe und Häufigkeitsverteilung bei der ersten diagnostischen Lumbalpunktion**

Bei 15 Kindern war mindestens eine Lumbalpunktion durchgeführt worden.

Zur Sedierung wurden dazu Propofol, Thiopental und Benzodiazepine verwendet. Bei wenigen Lumbalpunktionen konnte die Art der Sedierung aus den Akten nicht mehr nachvollzogen werden. Nach unseren inner-klinischen Standards wird zur Sedierung kein Ketanest verwendet.

Insgesamt lagen 41 Werte für den Liquoreröffnungsdruck vor. Der Mittelwert des gemessenen Druckes aller Lumbalpunktionen lag bei 26,2 cm H<sub>2</sub>O mit einer Streubreite von 3 cm H<sub>2</sub>O bis zu 65 cm H<sub>2</sub>O.

Mittels des Shapiro-Wilk-Tests (Stichprobe kleiner als 50 Patienten) wurde überprüft, ob die Druckhöhen der Lumbalpunktion normal verteilt sind. Bei der Verteilung der Druckwerte wurde eine Signifikanz von  $p = 0,682$  errechnet, d.h. die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ).

Zwischen 30 und 40 cm H<sub>2</sub>O war ein Häufigkeitsgipfel zu erkennen.

Laut der neuesten Studie von Avery bezüglich des pathologischen Werts im Eröffnungsdruck bei Kindern liegt dieser bei 28 cm H<sub>2</sub>O [91]. Unter Verwendung dieses Grenzwertes wären in der untersuchten Gruppe die Ergebnisse von 16 Lumbalpunktionen (39,0%) als pathologisch und von 25 (61,0%) als nicht pathologisch zu werten. 9 Kinder (60 %) hatten nach dem Cut-Off Wert mindestens einmal einen pathologischen Wert in der Lumbalpunktion. 6 Kinder (40 %) blieben in jeder Messung unter den vorgeschlagenen 28 cm H<sub>2</sub>O.

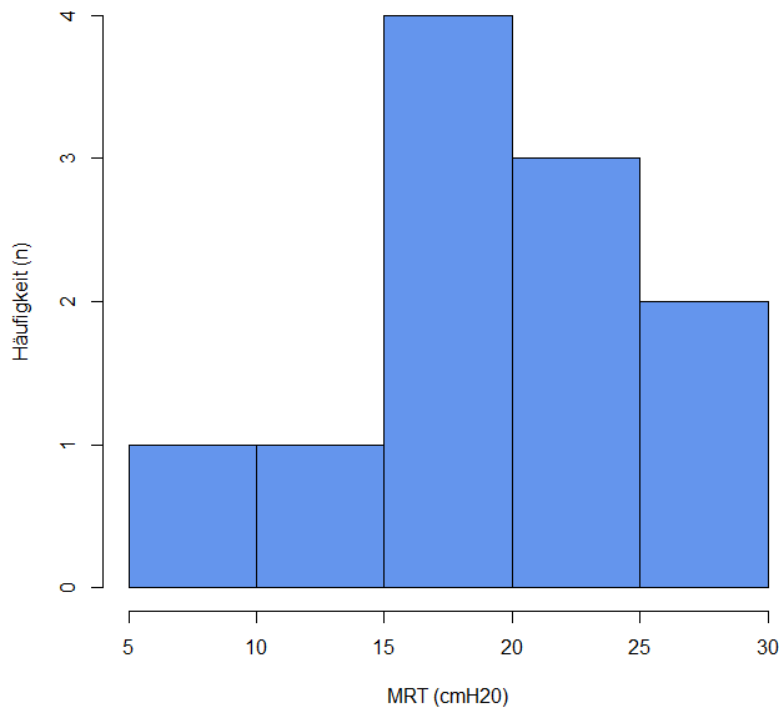
Der Mittelwert der Menge des abgelassenen Liquors betrug 12,1 ml.

### **5.3. Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit**

#### **5.3.1. Durch das MRT ermittelte Hirndruckwerte der Pseudotumor cerebri Patienten**

Für elf der Patienten mit der Diagnose Pseudotumor cerebri lag ein non-invasiv, MRT-ermittelter Hirndruckwert vor. Bei einem der Patienten wurde diese Messung zweimal, bei zwei der Patienten dreimal durchgeführt. Aus den Messungen wurden Durchschnittswerte ermittelt. Zum Zeitpunkt der Messung waren die Patienten zwischen 5 und 16 Jahre alt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Messergebnisse zwischen den Hirndruckwerten der Lumbalpunktion und den Werten des MRTs wurden die Werte von mmHg in cmH<sub>2</sub>O umgerechnet. Der Durchschnittswert des Hirndrucks aller Messungen lag bei 20,2 cm H<sub>2</sub>O.





**Abbildung 9: Druckhöhe und Häufigkeitsverteilung in der ersten MRT Messung**

Mittels des Shapiro-Wilk-Tests wurden die gemessenen Druckwerte auf Normalverteilung überprüft und diese mit einem Signifikanzniveau von 0,857 bestätigt. Betrachtet man die Verteilung der Häufigkeiten in der MRT bestimmten Druckmessung, lag der Häufigkeitsgipfel zwischen 15 und 20 cm H<sub>2</sub>O.

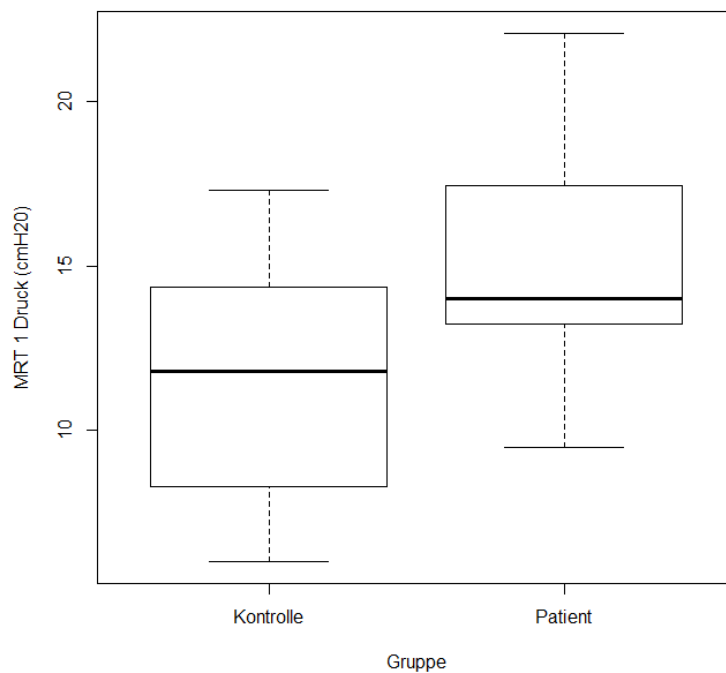
### **5.3.2. Durch das MRT ermittelte Hirndruckwerte der Pseudotumor cerebri Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe**

Jedem dieser Patienten wurde ein alters- und geschlechtsgemachter Patient aus einem gesunden Kollektiv zugeordnet. Bei dem gesunden Kollektiv lag der Mittelwert aller Messungen bei 11,36 cm H<sub>2</sub>O. Der Mittelwerte der kranken Gruppe in der ersten MRT ermittelten Messung lag bei 15,28 cm H<sub>2</sub>O. Betrachtet man die Maximalwerte der Patienten, so fiel ein deutlicher Unterschied zu den Patienten der Kontrollgruppe auf.

## Ergebnisse

Gruppe	N		Mittelwert	Standardabweichung	Median
Kontroll e	11		11,359	3,8261	11,800
Patient	11		15.2836 4	3,4746	14
Insgesa mt	22		13.3213 6	4,093	13.675

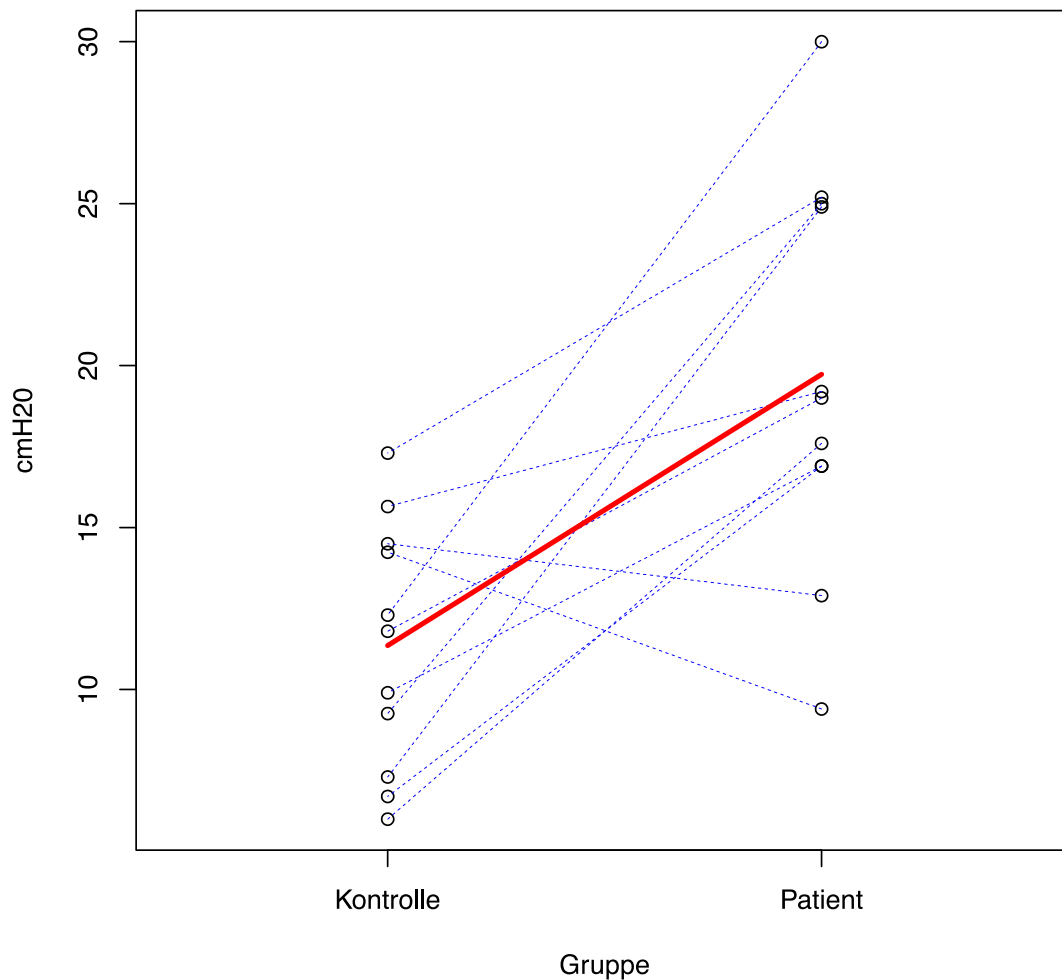
**Tabelle 9: Vergleich zwischen dem Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe**



**Abbildung 10: Boxplot-Darstellung mit Medianen, Quartilen und Extrempunkten: Vergleich MRT zwischen Patienten- und Kontrollgruppe**

Um die beiden unabhängigen, normal verteilten Stichproben miteinander zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Der p-Wert betrug  $p=0.03998$ .

Das Ergebnis ist statistisch signifikant.



**Abbildung 11: Alters- und geschlechtsgemachter Vergleich der noninvasiven Hirndruckbestimmung mittels MRT zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (■ = Trendlinie)**

Für oben stehende Grafik wurde zur Veranschaulichung die Maximalwerte der PTC Patienten verwendet. Bei den PTC Patienten war eine größere Schwankung der Hirndruckwerte zu beobachten; die Maximalwerte reichten von 15 cm H<sub>2</sub>O bis zu 70 cm H<sub>2</sub>O. Die Druckwerte der Patientengruppe lagen deutlich über den Druckwerten der Kontrollgruppe.

### 5.3.3. Vergleich der ermittelten Druckwerte der Lumbalpunktionen mit denen der MRT-Messungen

Der Mittelwert der Druckwerte aller Lumbalpunktionen lag bei 29,6 cm H<sub>2</sub>O, der Mittelwert der MRT-Messung bei 20,2 cm H<sub>2</sub>O. Da in den meisten Fällen die Messung durch das MRT zeitlich entfernt von der Messung durch die Lumbalpunktion lag, ist es in diesem Kollektiv nicht möglich, diese beiden Messungen zu vergleichen.

### 5.3.4. Vergleich der Venenpulsbestimmung mit der Lumbalpunktion

4 Messpaare der Venenpulsbestimmung und der Lumbalpunktion waren vergleichbar, da die Werte in zeitlicher Nähe (Messung am gleichen Tag bis maximal 2 Tage Abstand) erhoben worden sind.

Die gemessene Tensio in der Venenpulsbestimmung lässt sich nach Meyer-Schwickerath in einen geschätzten intrakraniellen Druck umrechnen.

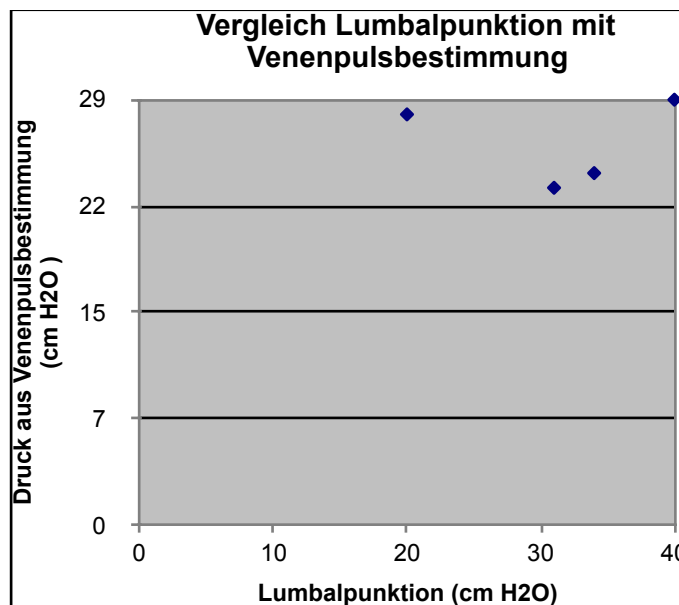


Abbildung 12: Grafischer Vergleich zwischen der Lumbalpunktion und der Venenpulsbestimmung

Hohe Druckwerte in der Lumbalpunktion gingen im untersuchten Patientekollektiv auch mit hohen Druckwerten in der Venenpulsbestimmung einher.

## 5.4. Fallvorstellung

Ein 12-jähriges Mädchen stellte sich in der Klinik mit seit 5 Wochen andauernden Kopfschmerzen vor. Diese waren das erste Mal im Zusammenhang mit einer Nasennebenhöhleninfektion aufgetreten. Die Kopfschmerzen imponierten als bifrontal

---

## Ergebnisse

---

drückender Schmerz, teils in Kombination mit Schwindel. NSAID halfen nur bedingt. Aufgrund der starken Kopfschmerzen war ein Schulbesuch seit mehreren Wochen nicht mehr möglich. Auf der visuellen Analogskala gab sie eine Höhe von 5-6/10 an.

Es waren keine Vorerkrankungen bekannt. In der Familienanamnese waren sowohl die Mutter als auch die Tante mütterlicherseits an Migräne erkrankt. Sowohl das MRT als auch die augenärztliche Untersuchung zeigten keine pathologischen Ergebnisse in Form von einer Raumforderung oder einer Stauungspapille im Sinne eines erhöhten Hirndrucks auf. Auch eine Untersuchung mit dem der Heidelberger-Retina-Tomograph führte nicht zu Hinweisen auf eine pathologische Topographie des Augenhintergrundes. In der körperlichen Untersuchung zeigte das Mädchen keine Auffälligkeiten. Zum Untersuchungszeitpunkt bestand kein Anhalt auf eine virale Infektion. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag sie mit ihrem Gewicht über der 97. Perzentile.

In der Lumbalpunktion wurde ein Druck von 26 cm H<sub>2</sub>O festgestellt. Nach Ablass von 15-20 ml Liquor besserte sich die Patientin klinisch.

Bei der anschließenden ophthalmologischen Kontrolle eine Woche später hatte die Patientin weder einen erhöhten Augeninnendruck noch eine Stauungspapille. Allerdings fiel sie in der non invasiven MRT Messung mit Spitzenwerten von bis zu über 50 cm H<sub>2</sub>O auf. Bei einer erneuten Punktion ergab sich ein Hirndruck von 30 cm H<sub>2</sub>O. Erneut wurde 30 ml Liquor entnommen, woraufhin sich die Kopfschmerzen der Patientin besserten.

Die Diagnose Pseudotumor cerebri wurde anhand von klinischer Präsentation, Nachweis eines erhöhten intrakraniellen Druckes (invasiv und non-invasiv gemessen) sowie Besserung der Symptomatik nach Ablassen von Nervenwasser gestellt und eine Therapie mit Diamox begonnen. Das Medikament musste im Verlauf aufgrund von Nebenwirkungen (Azidose und Hyperkaliämie) wieder abgesetzt werden. Die augenärztliche Kontrolle gab keinen Anhalt für erhöhten Hirndruck.

Im psychologischen Konsil wurde eine Anpassungsstörung nach Umzug der Familie und Tod des Hundes diagnostiziert. Man ging davon aus, dass die wieder stärkere

Symptomatik auch psychisch überlagert war. Ein erneutes MRT lieferte Ergebnisse eines im Normbereich liegenden Druckes von 16,9 cm H<sub>2</sub>O.

Drei Monate nach der Diagnosestellung war die Patientin das erste Mal beim Augenarzt auffällig. Dieser schätzte den Hirndruck auf circa 28 cm H<sub>2</sub>O. Dieses Untersuchungsergebnis korrelierte aber nicht klinisch: die Patientin berichtete eher von einer rückgängigen Symptomatik. Einen Monat später wurde sie zur Kontrolle wieder ophthalmologisch untersucht: Der Druck war nach wie vor erhöht bei 20 mmHg. Das ließ auf einen erhöhten Hirndruck um ca. 27 cm H<sub>2</sub>O schließen. Die Magnetresonanztomographie bestätigte das Ergebnis eines erhöhten Hirndrucks und gab den Druck bei 30,1 cm H<sub>2</sub>O an. In der Lumbalpunktion betrug das Messergebnis 35 cm H<sub>2</sub>O, woraufhin 30 ml abgelassen wurden. Klinisch waren die Kopfschmerzen aber weniger geworden. Es wurde eine Therapie mit Furosemid begonnen. Das Kontroll-MRT zwei Monate später zeigte keine pathologischen Werte; der Augenarzt beschrieb eine leichte Papillenrandunschärfe.

Die Besserung hielt nur kurz an, denn ein Monat später litt das Mädchen wieder unter verstärkten Kopfschmerzen. Fundoskopie und Lumbalpunktion korrelierten aber nicht mit der verstärkten Klinik. In der Triggerpunktevaluation wurde ein erhöhtes Schmerzempfinden im Bereich des M. sternocleidomastoideus und des M. trapezius festgestellt. Es wurde ein MRT der Wirbelsäule angefertigt, das entzündliche Herde im Bereich der Brustwirbelkörper 5 und 6 zeigte. Da die Untersuchung keinen Anhalt dafür gab, dass die Kopfschmerzen wegen eines erneuten erhöhten Hirndrucks aufgetreten waren, wurde die Therapie mit Furosemid abgebrochen. Die Patientin nahm aber täglich 3 mal 250 mg Naproxen gegen die neu diagnostizierte bakterielle Osteitis ein.

Die Patientin nahm wieder am Schulsport teil. Ein rheumatologisches Konsil und die Besserung der Symptomatik führten dazu, dass das Naproxen langsam ausgeschlichen wurde. Eine weitere augenärztliche Untersuchung gab keinen Hinweis auf einen erhöhten Hirndruck. Die nicht invasive Druckmessung durch die Kernspintomographie konnte dieses Ergebnis aber nicht bestätigen; es wurde ein Druck von über 40 cm Wassersäule ermittelt.

Folgende Beobachtungen konnten bei Betrachtung des Falles dieser Pseudotumor cerebri Patientin gemacht werden:

1. Die Schwere der Kopfschmerzsymptomatik korrelierte nicht immer mit dem klinischen Befund. Die Patientin hatte bei bestehender Kopfschmerzsymptomatik in der ophthalmologischen Untersuchung 3mal einen gesunden, 3mal einen grenzwertigen und einmal einen pathologischen Befund gezeigt, der auf erhöhten Hirndruck hingewiesen hat. Das MRT war teils unauffällig, teils ließen sich sehr stark erhöhte Werte von bis zu über 50 cm Wassersäule ermitteln. Es wurde außerdem eine Erweiterung der Nervenscheiden um die Nervi optici festgestellt – ein weiterer Hinweis auf erhöhten Hirndruck.
2. Dass die Kopfschmerzursache an den vermutlich starken Hirndruckschwankungen lag, sah man auch an den Erfolgen der therapeutischen Hirndrucksenkung. Die Symptomatik besserte sich jeweils deutlich, nachdem bei der Patientin Liquor abgelassen wurde. Auch die Therapie mit Furosemid führte zu einer klinischen Besserung.
3. Weitere Effekte, die möglicherweise zur Verschlechterung der Symptomatik beitrugen, waren psychologische Aspekte und die nicht-bakterielle Osteitis der Brustwirbelkörper. Des Weiteren wurde auch ein chronisches Schmerzsyndrom diskutiert. Es hatte sich ein erhöhtes Schmerzempfinden im Bereich des M. sternocleidomastoideus ergeben.
4. Es stellte sich die Frage, ob das erhöhte Gewicht der Patientin (überhalb der 90. Perzentile) und ihr weibliches Geschlecht als Risikofaktoren für PTC beitrugen.

## **6. Diskussion**

### **6.1. Diskussion der Methoden**

#### **6.1.1. Einschlusskriterien**

Anhand der Patientenakten aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital, der Augenklinik Innenstadt und der radiologischen Abteilung des Klinikums der Universität München, Campus Großhadern, wurden die Ergebnisse der verschiedenen Diagnostikmethoden verglichen. In die Studie wurden nur Patienten mit einer invasiven Hirndruckmessung durch Lumbalpunktion eingeschlossen, um diese Patientendaten mit dem veröffentlichten Grenzwert von Avery et al. (2011) vergleichen zu können [91]. Des Weiteren war Ziel der Studie, verschiedene Messmethoden für Hirndruck miteinander zu vergleichen. Deswegen wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen jeweils eine Lumbalpunktion oder eine Venenpulsbestimmung zum Vergleich vorlagen.

Da sowohl die Bestimmung des Hirndrucks durch die Venenpulsbestimmung als auch durch das MRT neu etablierte Methoden sind und diese deshalb bisher an nur wenigen Patienten angewandt wurden, bestand das untersuchte Patientenkollektiv aus nur einer geringen Anzahl an Patienten.

#### **6.1.2. Studienaufbau**

Es handelt sich bei der Arbeit um eine retrospektive Datenerhebung mit den Problemen einer solchen: keine einheitliche Dokumentation in den Krankenakten und kein standardisiertes Untersuchungsprotokoll. Wegen des kleinen Patientenkollektivs sind zudem statistische Verzerrungen nicht auszuschließen.

#### **6.1.3. Wissenschaftlicher Forschungsstand**

Pseudotumor cerebri in der Pädiatrie ist eine seltene, komplexe und in ihrer Pathophysiologie noch wenig verstandene Erkrankung.

Allein der Begriff „Pseudotumor cerebri Syndrom“ wird in der Literatur zum Teil unterschiedlich und ungenau verwendet. Die Unterscheidung zwischen einem primären und sekundären PTC wird manchmal vernachlässigt, auch auf die Einhaltung der modifizierten „Dandy criteria“ wird nicht immer geachtet.



Für die Zukunft und die weitere Erforschung dieser Erkrankung wären eine einheitliche Nomenklatur und Diagnostikkriterien essentiell.

### **6.1.4. Diagnostikmethoden**

Für Pseudotumor cerebri gibt es kein standardisiertes Diagnoseprotokoll. Der behandelnde Arzt hält sich an Erfahrung und Vorschläge verschiedener Forschungsgruppen.

Dazu kommt, dass die Diagnostikmethoden wie Lumbalpunktion und Venenpulsbestimmung durch verschiedene Untersucher mit einem unterschiedlichen Grad an Erfahrung durchgeführt werden.

Innerhalb Deutschlands variieren auch die für eine Lumbalpunktion verwendeten Anästhetika und Nadelgrößen; zwei Parameter, welche beide – wie zu Beginn der Arbeit aufgeführt - einen Einfluss auf die Höhe des gemessenen Hirndrucks haben.

Anhand vorliegender Daten wurde gezeigt, dass es schwierig ist zu entscheiden, ob MRT oder Venenpulsbestimmung die Lumbalpunktion ersetzen könnten. Der zeitliche Abstand zwischen MRT und Lumbalpunktion war zu groß, um einen Zusammenhang zwischen den mit diesen Methoden ermittelte Druckwerten zu erkennen.

## **6.2. Diskussion der Ergebnisse**

Vorliegende Studie bearbeitet 3 Fragestellungen:

- 1) Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten von verschiedenen Parametern wie Gewicht, Alter und Symptomatik der in die Studie eingeschlossenen PTC Patienten bestehen in Hinblick auf andere Studien?
- 2) Wie kann man den von Avery postulierten Grenzwert für erhöhten Hirndruck von 28 cm H<sub>2</sub>O auf Grundlage dieses Patientenkollektivs bewerten [91]?
- 3) Welche Aussagekraft kann den alternativen Diagnostikmethoden wie der non-invasiven Hirndruckmessung und der Venenpulsbestimmung zugeschrieben werden?

## **6.2.1. Vergleich der erhobenen Daten mit dem Stand der Wissenschaft**

### **6.2.1.1. Alter und Geschlecht**

Es wurden 15 Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren in die Studie aufgenommen. Die Verteilung von dem Geschlecht wich von der von Gordon errechneten Verteilung ab. In seiner Studie waren die Patienten 2,7 x häufiger weiblich als männlich [98]. In dem hier vorliegenden Kollektiv war das Verhältnis der Geschlechter fast ausgeglichen (8 weibliche Patienten, 7 männliche Patienten). Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen aus der *Sydney Untersuchungsreihe*, die bestätigte, dass anders als bei Erwachsenen die Geschlechterverteilung bei PTC relativ ausgeglichen ist [6].

Genauso wie in Gordons Beschreibung seines Kollektivs lag auch in diesem Kollektiv die Altersverteilung mehr auf der Seite der Jugendlichen als auf der Seite der Kinder (40 % der Patienten waren im Alter von 5-11 Jahren, 60 % der Patienten im Alter von 12-17 Jahren) [98].

### **6.2.1.2. Zusammenhang Gewicht und PTC**

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ließ sich kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und PTC darstellen. Im Alter von 5-11 Jahren waren 2 von 4 Kindern und im Alter von 12-17 Jahren 2 von 6 Kindern übergewichtig.

Bei Erwachsenen ist dieser Zusammenhang immer wieder nachgewiesen worden. Wall identifizierte in seiner Studie zu PTC bei Erwachsenen sogar 94% der Patienten als adipös [23]. Ein Erklärungsansatz dazu ist, dass die Steigerung des intraabdominalen Druck durch das Übergewicht über eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks zu einer Erhöhung des Hirndrucks führt [53].

Ob ein Zusammenhang zwischen Adipositas und PTC bei Kindern besteht, wurde bis jetzt unterschiedlich beantwortet. Babikian stellte in seiner Studie zu dem Thema Fettleibigkeit bei einem Drittel seiner pädiatrischen Patienten fest, Incecik bei 25% seiner Patienten und Phillips bei 37% der von ihm untersuchten Kindern [20, 99, 100]. Die größte Studie, die sich mit dieser Thematik befasste, umfasste 374 Kinder mit PTC. Scott gab hier die Hälfte aller Patienten als übergewichtig an [42]. Balcer sah einen

unterschiedlichen Zusammenhang in den verschiedenen Altersklassen: im Alter von 3-11 Jahren waren 43% der Patienten, im Alter von 12-14 Jahren 81% und im Alter von 15-17 Jahren sogar 91% adipös [46].

Dieses Ergebnis bestätigt die These, dass sich die Pathomechanismen zwischen Jugendlichen und Kindern unterscheiden könnten. Ist die genaue Pathophysiologie bei Kindern weiterhin nicht vollständig verstanden, so könnte bei Jugendlichen der Pseudotumor ähnlich wie bei Erwachsenen als Ursache eines erhöhten intraabdominalen Druckes anzusehen sein.

Die Daten aus der hier vorgestellten Studie konnten eine höhere Korrelation bei Jugendlichen zwischen der Erkrankung und Übergewicht allerdings nicht belegen, was möglicherweise an der kleinen Patientenzahl liegt.

### **6.2.1.3. Symptomatik**

Die Kinder stellten sich entweder mit Kopfschmerzen, Übelkeit oder ophthalmologischer Symptomatik vor. Nur ein Kind litt nicht unter Kopfschmerzen.

In einer vergleichbaren Studie wurde die Inzidenz der Kopfschmerzen bei Kindern mit PTC bei 72% angegeben [43]. Kopfschmerzen sind kein obligatorisches Diagnosekriterium [101].

Gerade bei Kindern muss die Symptomatik für PTC nicht typisch sein. Ein PTC-Kind kann sich durchaus ohne jegliche Symptomatik präsentieren [102, 103]. Aus diesem Grund kann es auch sein, dass weitaus mehr Kinder unter dem Syndrom leiden als bis jetzt angenommen.

Die beschriebene Symptomatik verdeutlicht außerdem: Sowohl Kopfschmerzen als auch Übelkeit sind sehr unspezifische Beschwerden, die nicht eindeutig auf die Diagnose PTC hindeuten. Aus diesem Grund kann die Diagnose oftmals erst als Ausschlussdiagnose gestellt werden. Eine Bestätigung für die Diagnose gibt ein erhöhter Druck oder eine Besserung der Symptomatik nach einem Therapieversuch.

### **6.2.1.4. Augenärztliche Untersuchung**

#### **6.2.1.4.1. Ophthalmologische Untersuchung**

Die Symptome, die der Patient durch die Augenbeteiligung erfährt, sind oft Wegweiser in der Diagnostik und deswegen ausschlaggebend. Besteht der Verdacht auf PTC, ist eine augenärztliche Untersuchung unerlässlich.

Ein Großteil der PTC Patienten wird augenärztlich auffällig durch eine STP, eine Visusverschlechterung, ein Abduzensdefizit oder eine Perimetrieeinschränkung [6].

Die drei Patienten des hier untersuchten Kollektivs, die augenärztlich unauffällig waren (Patient 4,6 und 11) zeigten andere Merkmale des Syndroms: rezidivierende Kopfschmerzen, erhöhte Werte in der Lumbalpunktion und erweiterte Optikusnervenscheiden.

#### 6.2.1.4.2. Stauungspapille und PTC

Die Stauungspapille stellt einen wichtigen Hinweis auf erhöhten Hirndruck dar. Dabei muss beachtet werden, dass erhöhter Hirndruck ohne STP möglich ist.

In der Fundoskopie wiesen 60% der untersuchten Patienten eine Stauungspapille auf.

Das Auftreten einer Stauungspapille muss - anders als in den Dandy Kriterien beschrieben - bei Kindern kein obligates Diagnostikkriterium sein. Mehrere andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. In zwei Studien, die sich mit der Inzidenz des Papillenödems bei PTC-Kindern beschäftigen, hatten weniger als die Hälfte der Patienten ein Papillenödem [19, 65].

#### 6.2.1.4.3. Tensio

Die Tensio als alternative Messmethode wird in Punkt 4.2.3.2. genauer diskutiert.

#### **6.2.1.5. Zusammenhang erhöhter intrakranieller Druck und Schmerzintensität**

Zwischen der Höhe des Hirndrucks und der Stärke der Kopfschmerzen konnte ein Zusammenhang festgestellt werden ( $p=0,047$ ), wenn man die jeweils ersten Wertepaare berechnet.

Untersucht man den Zusammenhang aller Wertepaare, so lässt sich keine Korrelation darstellen ( $p=0,587$ ). Das untermauert ein Ergebnis von Johnston und Paterson, die in

ihrer Studie ebenfalls keine Assoziation feststellen konnten [104]. Man könnte demnach vermuten, dass nicht die Höhe des Drucks die Ursache des Schmerzes darstellt, sondern vielmehr die großen Druckschwankungen dafür verantwortlich sind.

### **6.2.2. Grenzwert für erhöhten intrakraniellen Druck bei Kindern**

Der Mittelwert des gemessenen Hirndrucks (Liquoreröffnungsdruck) lag bei 26,2 cm H<sub>2</sub>O.

Das ist vor allem vor dem Hintergrund der Publikation zum Thema Grenzwerte für erhöhten Hirndruck bei Kindern von Robert Avery bemerkenswert. Dieser legte in einer 2jährigen Studie, in der er 197 Kinder untersuchte, den Grenzwert für einen erhöhten Liquoreröffnungsdruck auf 28 cm H<sub>2</sub>O fest [91]. Damit widersprach er anderen Studien, denen jedoch kleinere Patientenkollektive zugrunde lagen.

Rangwala zum Beispiel setzte in seiner Studie den Grenzwert des Hirndrucks bei Kindern unter 8 Jahren mit Papillenödem auf 18 cm H<sub>2</sub>O fest und bei Kindern über 8 Jahren oder unter 8 Jahren und gleichzeitigem Papillenödem auf 25 cm H<sub>2</sub>O fest [15]. Die Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie empfehlen einen Grenzwert von 25 Diese Leitlinien beschäftigen sich aber mit PTC bei Erwachsenen und gehen nicht speziell auf Besonderheiten bei Kindern ein [52].

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze dafür, warum der Mittelwert der PTC Patienten aus diesem Kollektiv unter dem von Avery postulierten Grenzwert lag.

Der Mittelwert repräsentierte nicht die Anzahl an extrem hohen Werten, die bei den Patienten aufzufinden war. Außerdem sind die bei Lumbalpunktionen ermittelten Werte nur Momentaufnahmen in einem dynamischen System. Ein PTC Patient kann deswegen auch normale Hirndruckmesswerte aufweisen [103]. Ein Vergleich von 1418 Fällen aus der Literatur kommt zu dem Ergebnis, dass bei PTC Patienten etwa 85 % einen erhöhten Druck zeigen [6]. Ein gesundes Kind kann durchaus gelegentlich höhere Werte aufweisen und es ist möglich, bei einem kranken Kind normale Werte festzustellen [92]. Die Diagnose lässt sich trotzdem stellen. Ein leicht erhöhter Hirndruck mit der entsprechenden Klinik und dem Ausschluss anderer möglichen Erkrankungen kann zur

Diagnose PTC berechtigen. Das lässt sich durch diverse klinische Fälle bestätigen, die zwar kein eindeutig erhöhten Druckwert aufgewiesen haben, aber erheblich von der Therapie profitierten [105]. Oft zeigen sich bei solchen Patienten erhöhte Druckwerte im Verlauf der Erkrankung [103]. Das Kriterium für die Diagnose sollte in diesen Fällen nicht ein erhöhter Druck in der Lumbalpunktion, sondern das klinische Gesamtbild sein. In seiner aktuellen Studie bestätigte Avery diese Beobachtungen: Der Hirndruck darf nicht isoliert betrachtet werden [48]. Auch das entsprechende klinische Bild oder die klinische Besserung nach Therapie kann zur Diagnose PTC führen.

### **6.2.3. Alternative Messungen als Indikator von Verlauf und Therapiewirksamkeit**

#### **6.2.3.1. Non-invasive Druckmessung durch das MRT**

Bei der Betrachtung der Messungen durch das MRT fiel ein ähnliches Phänomen auf. Der Mittelwert der gemessenen Drücke durch das MRT lag weit unter dem von Avery vorgeschlagenen Grenzwert [91].

Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der PTC Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden (mittlerer Unterschied: 8,84 cm H<sub>2</sub>O.).

Ein weiterer nennenswerter Unterschied bestand darin, dass die PTC Patienten höhere Maximalwerte erreichten. Die Streubreite an gemessenen Druckwerten war ebenfalls größer: sie reichte von 15 cm H<sub>2</sub>O bis zu 70 cm H<sub>2</sub>O.

Man kann folgende Aussage im Hinblick auf die Verwendbarkeit der Magnetresonanztomographie bei PTC treffen: auch wenn die Höhen der Druckwerte dieses Kollektivs nicht den postulierten Grenzwert für PTC widerspiegeln, so zeigte das MRT einen signifikanten Unterschied zwischen krank und gesund auf.

Ein einzeln gemessener Hirndruckwert hat noch wenig Aussagekraft. Der Hirndruck jedes Patienten kann durchaus einmal im Normalbereich liegen. Viel wichtiger ist deshalb eine Interpretation der Werte im Zusammenhang mit der Klinik und im Verlauf. Gerade weil das Liquorsystem ein dynamisches System ist, ist es möglich, dass sich die Werte im Lauf des Tages ändern.

Es gilt hier also nicht, sich allein auf die Grenzwerte zu konzentrieren. Viel wichtiger ist es, das MRT als Verlaufsdiagnostikum und ungefähren Richtwert zu verstehen.

Alperin's Studie zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Druckmessung durch das MRT zeigte Folgendes: vergleicht man den durch das MRT gemessenen ICP mit einem invasiv gemessenen ICP, so korrelieren diese sehr gut und lassen so eine Unterscheidbarkeit zwischen normalen und zu hohen ICP Werten zu. Bei den 31 untersuchten Patienten wurde bei allen 25 der gesunden Patienten ein normal hoher Druck gemessen und bei 3 von den 4 Kranken ein zu hoher Druck ermittelt [85].

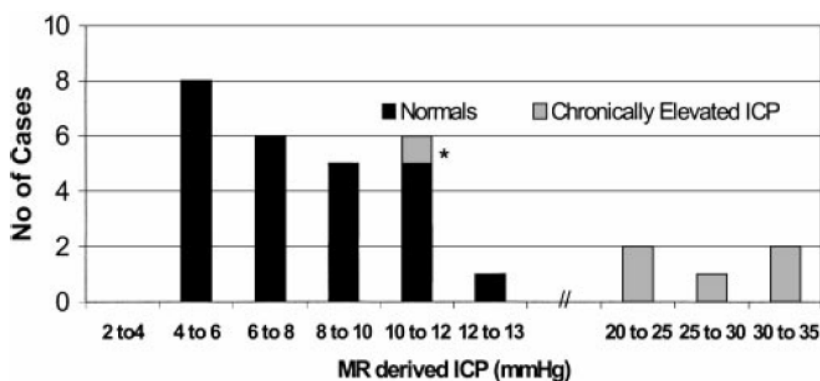


Abbildung 13: Alperin's Verteilung von gesunden und kranken Probanden [85]

### 6.2.3.2. Die Bestimmung des Hirndrucks mittels spontaner Venenpulsation als alternative Messmethode

Die Tensio wurde als Verlaufsparameter verwendet. Sie stellt eine Annäherung an die Höhe des Hirndrucks durch Venenpulsbestimmung dar. Die Mittelwerte vom rechten und linken Auge schwankten zwischen 14 und 20 mmHg. Anhand der Umrechnungsformel von Meyer-Schickerath wurde ein Hirndruck zwischen 18,9 cm H<sub>2</sub>O und 27,9 cm H<sub>2</sub>O berechnet [79].

Geht man von einem pathologischen Grenzwert für den Hirndruck von 28 cm H<sub>2</sub>O aus, so würde die Messung der Tensio einen erhöhten Hirndruck nur unzureichend aufdecken [91].

Die Messung der Tensio unterliegt einer gewissen menschlichen Fehlerquelle. Erkennt der Augenarzt keine spontane Venenpulsation, erhöht er den Druck auf das Auge durch seine eigene Hand; diese fungiert als Dynamometer. Diese Untersuchung setzt viel

Gefühl und Erfahrung voraus und gelingt nicht immer gleich gut. Auch das Erkennen des Venenkollapses kann Schwierigkeiten bereiten [79].

Nichtsdestoweniger zeigen Untersuchungen, dass ein erhöhter Augeninnendruck zu 84% mit einem erhöhten Hirndruck korreliert und ein normaler Augeninnendruck zu 92% mit einem normal hohen Hirndruck einhergeht [106].

Die Augendruckbestimmung stellt nur eine Momentaufnahme in einem dynamischen Prozess dar. Ein grenzwertig hoher Normalwert kann also trotzdem auf einen erhöhten Hirndruck hinweisen. Mehr Orientierung bietet der Verlauf der Werte des individuellen Patienten.

Außerdem entspricht die etwas tiefere geschätzte Hirndruckhöhe beim Augenarzt auch den tiefer liegenden Werten dieses hier untersuchten Patientenkollektivs in der Lumbalpunktion und dem MRT.

### **6.2.3.3. Vergleich der verschiedenen Messmethoden**

Um die Messmethoden vergleichen zu können und so eine Aussage zu treffen, ob die eine Methode die andere ersetzen könnte, müsste folgende Voraussetzung erfüllt sein:

Die Hirndruckhöhe müsste zumindest über einige Stunden konstant bleiben. Dann würde es Sinn machen, einer Lumbalpunktion direkt eine Hirndruckmessung über das MRT und einer Venenpulsmessung folgen zu lassen. Diese Voraussetzung ist jedoch nicht erfüllt.

Zwischen den verschiedenen Untersuchungsverfahren liegt außerdem zwangsläufig ein gewisser zeitlicher Abstand und jedes dieser Verfahren erfordert einen zeitlichen Aufwand.

Insofern gestaltete es sich schwierig, zu untersuchen, ob die eine Messmethode eine der anderen ersetzen könnte.

## **6.3. Relevanz der Studie**

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichten vor allem die Komplexität der Erkrankung und dadurch bedingte Schwierigkeiten in Diagnostik und Therapie.



Die vorliegenden Daten veranschaulichen, dass die Lumbalpunktion und der dadurch ermittelte Liquoreröffnungsdruck wichtige Bestandteile in der Diagnostik von Pseudotumor cerebri darstellen. Allerdings soll der Druckwert nicht als isoliertes Diagnosekriterium angesehen werden, sondern immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert werden. Der behandelnde Arzt sollte wissen, dass die Werte eines kranken Kindes durchaus unter dem vorgegebenen Grenzwert und die Werte eines gesunden Kindes zeitweise auch über dem Grenzwert liegen können.

Diese Erfahrungen werden unterstützt durch die neuste Veröffentlichung von Avery, in der auch er eindeutig dazu anhält, bei der Diagnose Pseudotumor cerebri Druckwerte, MRT Bilder, klinische und ophthalmologische Untersuchungen mit einfließen zu lassen [48]. Tibussek rät dazu, die erhobenen Werte im klinischen Kontext zu sehen. Die Diagnose PTC könne auch gestellt werden, wenn eine drucksenkende Therapie zu einer deutlichen Besserung der Symptome führt [13].

Diese Studie zeigte, dass die Hirndruckbestimmung durch das MRT zwischen kranken und gesunden Kindern signifikante Unterschiede detektierte. Die Hirndruckbestimmung durch das MRT könnte bei Pseudotumor cerebri als Verlaufsparemeter und Therapiekontrolle eingesetzt werden.

Zukünftiger Forschungsansatz besteht nach den vorliegenden Ergebnissen darin, den klinischen Aufbau so zu gestalten, dass eine lückenlose Diagnostikreihe mit den unterschiedlichen Methoden durchgeführt werden könnte. Aber auch diese würde wahrscheinlich aufgrund der hohen Liquordynamik bei den Patienten unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen. Abgesehen davon gilt es, die Lumbalpunktion und die mit ihr einhergehende Belastung für die Kinder, wenn möglich, zu vermeiden. Ein solcher Versuchsaufbau könnte nur in einer Situation folgen, in der das Kind ohnehin lumbal punktiert werden würde.

Da die Lumbalpunktion nicht nur als Diagnostikum, sondern bei vielen Patienten auch als Therapeutikum angewandt wird, ist bei diesen Patienten der Bedarf einer alternativen Methode zur Hirndruckmessung gering.

## 7. Schlusswort

Pseudotumor cerebri ist eine seltene Erkrankung im Kindes- und Erwachsenenalter, bei der die Patienten einen erhöhten Hirndruck aufweisen, ohne dass eine hirnorganische Ursache dafür gefunden werden kann. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist insbesondere im Kindesalter noch wenig verstanden.

Die Seltenheit der Erkrankung und die Komplexität der Diagnose führen dazu, dass bis jetzt nur wenige Studien mit oft nur kleinem Patientenkollektiv zu Pseudotumor cerebri in der Pädiatrie existieren.

Vorliegende Studie ist eine der wenigen Studien, die sich mit Pseudotumor cerebri in der Pädiatrie beschäftigt hat. Trotz der Probleme einer retrospektiven Studie kann man folgende Kernaussagen treffen:

- Die Symptomatik der pädiatrischen PTC Patienten kann sehr unspezifisch sein.
- Avery's Grenzwert für erhöhten Hirndruck (28 cm H<sub>2</sub>O) bei Kindern soll nur als Richtwert verstanden werden [91]. Bei Diagnosestellung müssen neben der Höhe des gemessenen Liquoreröffnungsdruckes der individuelle Verlauf und insbesondere auch das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden.
- Die Druckbestimmung durch das MRT zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden und kranken Kindern. Auch wenn der Mittelwert der gemessenen Druckhöhen der kranken Patienten unter dem bislang publizierten pathologischen Grenzwert lag, so lag er doch weit über dem der gesunden Patienten.

Die Diagnose und Verlaufsbeurteilung pädiatrischer Patienten mit Pseudotumor cerebri bleibt aktuell weiter schwierig. Die non-invasive Hirndruckmessung im MRT wird auch zukünftig die initiale Lumbalpunktion bei Diagnosestellung zum Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen nicht ersetzen können. Sie kann aber als vielversprechende Methode insbesondere zum non-invasiven Monitoring von klinischem Verlauf und Monitoring des Therapieerfolgs gesehen werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Walker, R.W., *Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71**(1): p. 1-5.
2. Quincke, H., *Meningitis serosa*. Inn. Med., 1893. **23**: p. 655.
3. Nonne, M., *Der Pseudotumor Cerebri*. Neue Deutsche Chirurgie, 1914(10): p. 107-52.
4. Foley, J., *Benign forms of Intracranial Hypertension- "toxic" and "otitic" hydrocephalus*. Brain, 1955. **78**: p. 1-41.
5. W, B., et al., *Papilledema and idiopathic intracranial hypertension: report of family occurrence*. N Engl J Med, 1969. **280**: p. 938-942.
6. Johnston, I., B. Ower, and J. Pickard, *The Pseudotumor Cerebri Syndrome. Pseudotumor Cerebri, Idiopathic Intracranial Hypertension, Benign Intracranial Hypertension and Related Conditions* 2007, Cambridge: Cambridge University Press. 356.
7. Smith, J.L., *Whence pseudotumor cerebri?* J Clin Neuroophthalmol, 1985. **5**(1): p. 55-6.
8. Dandy, W.E., *Intracranial pressure without brain tumour; diagnosis and treatment*. Ann Surg, 1937. **106**: p. 492-513.
9. Friedman, D.I. and D.M. Jacobson, *Idiopathic intracranial hypertension*. J Neuroophthalmol, 2004. **24**(2): p. 138-45.
10. Johnston, I., A. Paterson, and M. Besser, *The treatment of benign intracranial hypertension: a review of 134 cases*. Surg. Neurol., 1981. **16**: p. 218-25.
11. Cremer, P.D., et al., *Pseudotumor cerebri and cerebral venous hypertension*. Neurology, 1996. **47**(6): p. 1602-3.
12. Higgins, J.N., et al., *MR venography in idiopathic intracranial hypertension: unappreciated and misunderstood*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(4): p. 621-5.
13. Tibussek, D., et al., *Pseudotumor cerebri in childhood and adolescence -- results of a Germany-wide ESPED-survey*. Klin Padiatr, 2013. **225**(2): p. 81-5.
14. Whiteley, W., et al., *CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index*. Neurology, 2006. **67**(9): p. 1690-1.
15. Rangwala, L.M. and G.T. Liu, *Pediatric idiopathic intracranial hypertension*. Surv Ophthalmol, 2007. **52**(6): p. 597-617.
16. Avery, R.A., et al., *Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children*. N Engl J Med, 2010. **363**(9): p. 891-3.
17. Sussman, J.D., N. Sarkies, and J.D. Pickard, *Benign intracranial hypertension. Pseudotumour cerebri: idiopathic intracranial hypertension*. Adv Tech Stand Neurosurg, 1998. **24**: p. 261-305.
18. Ko, M.W. and G.T. Liu, *Pediatric idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)*. Horm Res Paediatr, 2010. **74**(6): p. 381-9.
19. Distelmaier, F., et al., *Pseudotumor cerebri as an important differential diagnosis of papilledema in children*. Brain Dev, 2006. **28**(3): p. 190-5.
20. Babikian, P., J. Corbett, and W. Bell, *Idiopathic intracranial hypertension in children: the Iowa experience*. J Child Neurol, 1994. **9**(2): p. 144-9.
21. Digre, K.B., *Idiopathic intracranial hypertension headache*. Curr Pain Headache Rep, 2002. **6**(3): p. 217-25.

22. Corbett, J., *Headaches of increased intracranial pressure, low cerebrospinal fluid pressure and giant cell arteritis*, in *Headaches in adults*, D. R., Editor 1993. p. 109-116.
23. Wall, M. and D. George, *Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients*. Brain, 1991. **114 ( Pt 1A)**: p. 155-80.
24. Radhakrishnan, K., et al., *Idiopathic intracranial hypertension*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(2): p. 169-80.
25. Lang, G.K., *Stauungspapille*, in *Augenheilkunde, Verstehen-Lernen-Anwenden*, G.K. Lang, Editor 1998, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 376.
26. Corbett, J.J., et al., *Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss*. Arch Neurol, 1982. **39**(8): p. 461-74.
27. Biousse, V., B.B. Bruce, and N.J. Newman, *Update on the pathophysiology and management of idiopathic intracranial hypertension*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(5): p. 488-94.
28. Fishman, R.A., *The Pathophysiology of Pseudotumor Cerebri: An Unsolved Puzzle*. Arch Neurol, 1984. **41**: p. 257-258.
29. Rekate, H.L., *Brain turgor (Kb): intrinsic property of the brain to resist distortion*. Pediatr Neurosurg, 1992. **18**(5-6): p. 257-62.
30. Johnston, I., et al., *The pseudotumor syndrome. Disorders of cerebrospinal fluid circulation causing intracranial hypertension without ventriculomegaly*. Arch Neurol, 1991. **48**(7): p. 740-7.
31. Lorenzo, A.V., L.K. Page, and G.V. Watters, *Relationship between cerebrospinal fluid formation, absorption and pressure in human hydrocephalus*. Brain, 1970. **93**(4): p. 679-92.
32. King, J.O., et al., *Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 26-30.
33. Sahs, A.L. and R.J. Joynt, *Brain swelling of unknown cause*. Neurology, 1956. **6**: p. 791-803.
34. Levine, D.N., *Ventricular size in pseudotumor cerebri and the theory of impaired CSF absorption*. J Neurol Sci, 2000. **177**(2): p. 85-94.
35. Weisberg, L.A., E.M. Housepian, and D.P. Saur, *Empty Sella syndrome as complication of benign intracranial hypertension*. J Neurosurg, 1975. **43**: p. 177-180.
36. Foley, J. and P. J.B., *Pseudotumor cerebri and empty sella syndrome*. Neurology, 1974. **24**: p. 358.
37. Galgano, M.A. and E.M. Deshaies, *An update on the management of pseudotumor cerebri*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(3): p. 252-9.
38. Sussman, J., et al., *Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(3): p. 229-33.
39. Woodhall, B., *Anatomy of the cranial blood sinuses with particular reference to the lateral*. Laryngoscope, 1939. **49**: p. 966-1010.
40. Johnston, I., *The historical development of the pseudotumor concept*. Neurosurg Focus, 2001. **11**(2): p. E2.
41. Corbett, J.J. and K. Digre, *Idiopathic intracranial hypertension: an answer to, "the chicken or the egg?"*. Neurology, 2002. **58**(1): p. 5-6.

42. Scott, I.U., et al., *Idiopathic intracranial hypertension in children and adolescents*. Am J Ophthalmol, 1997. **124**(2): p. 253-5.
43. Youroukos, S., et al., *Idiopathic intracranial hypertension in children*. J Child Neurol, 2000. **15**(7): p. 453-7.
44. Szewka, A.J., et al., *Idiopathic intracranial hypertension: relation between obesity and visual outcomes*. J Neuroophthalmol, 2013. **33**(1): p. 4-8.
45. Bursztyn, L.L., et al., *Has rising pediatric obesity increased the incidence of idiopathic intracranial hypertension in children?* Can J Ophthalmol, 2014. **49**(1): p. 87-91.
46. Balcer, L.J., et al., *Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children*. Neurology, 1999. **52**(4): p. 870-2.
47. Rowe, F.J. and N.J. Sarkies, *The relationship between obesity and idiopathic intracranial hypertension*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(1): p. 54-9.
48. Avery, R.A., *Reference Range of Cerebrospinal Fluid Opening Pressure in Children: Historical Overview and Current Data*. Neuropediatrics, 2014.
49. Couban, S. and C.E. Maxner, *Cerebral venous sinus thrombosis presenting as idiopathic intracranial hypertension*. CMAJ, 1991. **145**(6): p. 657-9.
50. Corbett, J.J. and H.S. Thompson, *The rational management of idiopathic intracranial hypertension*. Arch Neurol, 1989. **46**: p. 1049-1051.
51. Tibussek, D. 17.07.2012 17:06]; Available from: <http://www.paediatric-links.de/pseudotumor.htm>.
52. Neurologie, L.f.D.u.T.i.d., *Idiopathische intrakranielle Hypertension*. 2011.
53. Sugerman, H.J., et al., *Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity*. Ann Surg, 1999. **229**(5): p. 634-40; discussion 640-2.
54. Celebisoy, N., et al., *Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study*. Acta Neurol Scand, 2007. **116**(5): p. 322-7.
55. Loring, D.W., et al., *Topiramate dose effects on cognition: a randomized double-blind study*. Neurology, 2011. **76**(2): p. 131-7.
56. Keltner, J.L. and C.A. Johnson, *Optic nerve sheath decompression. How does it work? Has its time to occur?* Arch. Ophthalmol., 1988. **106**: p. 1365-9.
57. Gupta, A.K., M.G. Ganth, and A. Gupta, *Modified endoscopic optic nerve decompression in idiopathic intracranial hypertension*. J Laryngol Otol, 2003. **117**(6): p. 501-2.
58. <http://www.nationwidechildrens.org/pseudotumor-cerebri>. 2009 [cited 2012 30.11.2012; 16:12]; Available from: <http://www.nationwidechildrens.org/pseudotumor-cerebri>.
59. Tibussek, D. 20.07.2012, 12:25]; Available from: [http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose\\_ptc.htm](http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose_ptc.htm).
60. Heinrich, B. [http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose\\_ptc.htm](http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose_ptc.htm). 2008 28.11.2012; 11:35]; Available from: [http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose\\_ptc.htm](http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Expose_ptc.htm).
61. Fraser, C. and G.T. Plant, *The syndrome of pseudotumour cerebri and idiopathic intracranial hypertension*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(1): p. 12-7.
62. Wall, M., *Idiopathic intracranial hypertension*. Neurol Clin, 2010. **28**(3): p. 593-617.

63. Johnston, I., et al., *Cranial venous outflow obstruction in the pseudotumour syndrome: incidence, nature and relevance*. J Clin Neurosci, 2002. **9**(3): p. 273-8.
64. Rowe, F.J., *Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension*. Br J Neurosurg, 2011. **25**(1): p. 45-54.
65. Faz, G., I.J. Butler, and M.K. Koenig, *Incidence of papilledema and obesity in children diagnosed with idiopathic "benign" intracranial hypertension: case series and review*. J Child Neurol, 2010. **25**(11): p. 1389-92.
66. Mulholland, D.A., J.J. Craig, and S.J. Rankin, *Use of scanning laser ophthalmoscopy to monitor papilloedema in idiopathic intracranial hypertension*. Br J Ophthalmol, 1998. **82**(11): p. 1301-5.
67. Friedman, D.I. and D.M. Jacobson, *Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension*. Neurology, 2002. **59**(10): p. 1492-5.
68. B, F. and V. JM, *Lumbar Puncture*, in *Emergency Medicine Procedures*, R. E and S. RR, Editors. 2003.
69. Avery, R.A., et al., *Patient position during lumbar puncture has no meaningful effect on cerebrospinal fluid opening pressure in children*. J Child Neurol, 2010. **25**(5): p. 616-9.
70. Eidlitz-Markus, T., et al., *CSF pressure measurement during anesthesia: an unreliable technique*. Paediatr Anaesth, 2005. **15**(12): p. 1078-82.
71. Tibussek, D., et al., *Sedation of children during measurement of CSF opening pressure: lack of standardisation in German children with pseudotumor cerebri*. Klin Padiatr, 2012. **224**(1): p. 40-2.
72. Ben Yehuda, Y. and N. Watemberg, *Ketamine increases opening cerebrospinal pressure in children undergoing lumbar puncture*. J Child Neurol, 2006. **21**(6): p. 441-3.
73. Gallagher, A., M. Pike, and S. Berg, *Beware CSF pressure measured under general anaesthesia*. Arch Dis Child, 2004. **89**(7): p. 691.
74. Mishra, A., et al., *False diagnosis of papilloedema and idiopathic intracranial hypertension*. Eur J Paediatr Neurol, 2007. **11**(1): p. 39-42.
75. Coccio, E.A., *Über die Anwendung des Augenspiegels, nebst Angabe eines neuen INstrumentes*. Muller, 1853: p. 3-23.
76. Rabbetts, R.B., *Visual examination of the eye and ophthalmoscopy*. Bennett and Rabbett's clinical visual optics, 1998. **3**: p. 301-929.
77. Baurmann, M., *Über die Entstehung und klinische Bedeutung des Netzhautvenenpulses*. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, 1925. **45**: p. 53-59.
78. Firsching, R., et al., *Venous ophthalmodynamometry: a noninvasive method for assessment of intracranial pressure*. J Neurosurg, 2000. **93**(1): p. 33-6.
79. Meyer-Schwickerath, R., R. Stodtmeister, and K. Hartmann, *[Non-invasive determination of intracranial pressure. Physiological basis and practical procedure]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2004. **221**(12): p. 1007-11.
80. Levine, D.N., *Spontaneous pulsation of the retinal veins*. Microvasc Res, 1998. **56**(3): p. 154-65.
81. Jacks, A.S. and N.R. Miller, *Spontaneous retinal venous pulsation: aetiology and significance*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(1): p. 7-9.
82. Levin, B.E., *The clinical significance of spontaneous pulsations of the retinal vein*. Arch Neurol, 1978. **35**(1): p. 37-40.



83. McCulley, T.J., et al., *The effect of optic disk edema on spontaneous venous pulsations*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(5): p. 706-8.
84. Gucer, G. and L. Viernstein, *Long-term intracranial pressure recording in the management of pseudotumor cerebri*. J Neurosurg, 1978. **49**(2): p. 256-63.
85. Alperin, N., *MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters*. Methods Enzymol, 2004. **386**: p. 323-49.
86. Alperin, N., et al., *Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI*. Magn Reson Med, 1996. **35**(5): p. 741-54.
87. Alperin, N.J., et al., *MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 877-85.
88. Tain, R.W., B. Ertl-Wagner, and N. Alperin, *Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI*. J Magn Reson Imaging, 2009. **30**(4): p. 878-83.
89. Jacobson, D.M., et al., *Computed tomography ventricular size has no predictive value in diagnosing pseudotumor cerebri*. Neurology, 1990. **40**(9): p. 1454-5.
90. Degnan, A.J. and L.M. Levy, *Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(11): p. 1986-93.
91. Avery, R.A., et al., *CSF opening pressure in children with optic nerve head edema*. Neurology, 2011. **76**(19): p. 1658-61.
92. Czosnyka, M. and J.D. Pickard, *Monitoring and interpretation of intracranial pressure*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 813-21.
93. Shapiro, S.S. and M.B. Wilk, *An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples)*. Biometrika, 1965. **52**(3/4): p. 591-611.
94. Bühl Achim, Z.P., *SPSS Version 12: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows* Vol. 9. 2004: Addison-Wesley Verlag. 744.
95. Jonas, J.B., et al., *Ophthalmodynamometric measurement of central retinal vein pressure as surrogate of intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(7): p. 1059-60.
96. Hicks, C.L., et al., *The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement*. Pain, 2001. **93**(2): p. 173-83.
97. McGrath, P.A., *An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques*. Pain, 1987. **31**(2): p. 147-76.
98. Gordon, K., *Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology*. Can J Neurol Sci, 1997. **24**(3): p. 219-21.
99. Phillips, P.H., M.X. Repka, and S.R. Lambert, *Pseudotumor cerebri in children*. J AAPOS, 1998. **2**(1): p. 33-8.
100. Incecik, F., M.O. Herguner, and S. Altunbasak, *Evaluation of sixteen children with pseudotumor cerebri*. Turk J Pediatr, 2011. **53**(1): p. 55-8.
101. Aylward, S.C., et al., *Intracranial Hypertension Without Headache in Children*. J Child Neurol, 2014.
102. Lessell, S., *Pediatric pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension)*. Surv Ophthalmol, 1992. **37**(3): p. 155-66.
103. Tibussek, D., et al., *Clinical spectrum of the pseudotumor cerebri complex in children*. Childs Nerv Syst, 2010. **26**(3): p. 313-21.

104. Johnston, I.H. and A. Paterson, *Benign intracranial hypertension. II CSF pressure and circulation*. Brain, 1974. **97**: p. 301-12.
105. Distelmaier, F., E. Mayatepek, and D. Tibussek, *Probable idiopathic intracranial hypertension in pre-pubertal children*. Arch Dis Child, 2008. **93**(4): p. 356-7.
106. Firsching, R., et al., *Noninvasive assessment of intracranial pressure with venous ophthalmodynamometry. Clinical article*. J Neurosurg, 2011. **115**(2): p. 371-4.



## 9. Tabellenverzeichnis

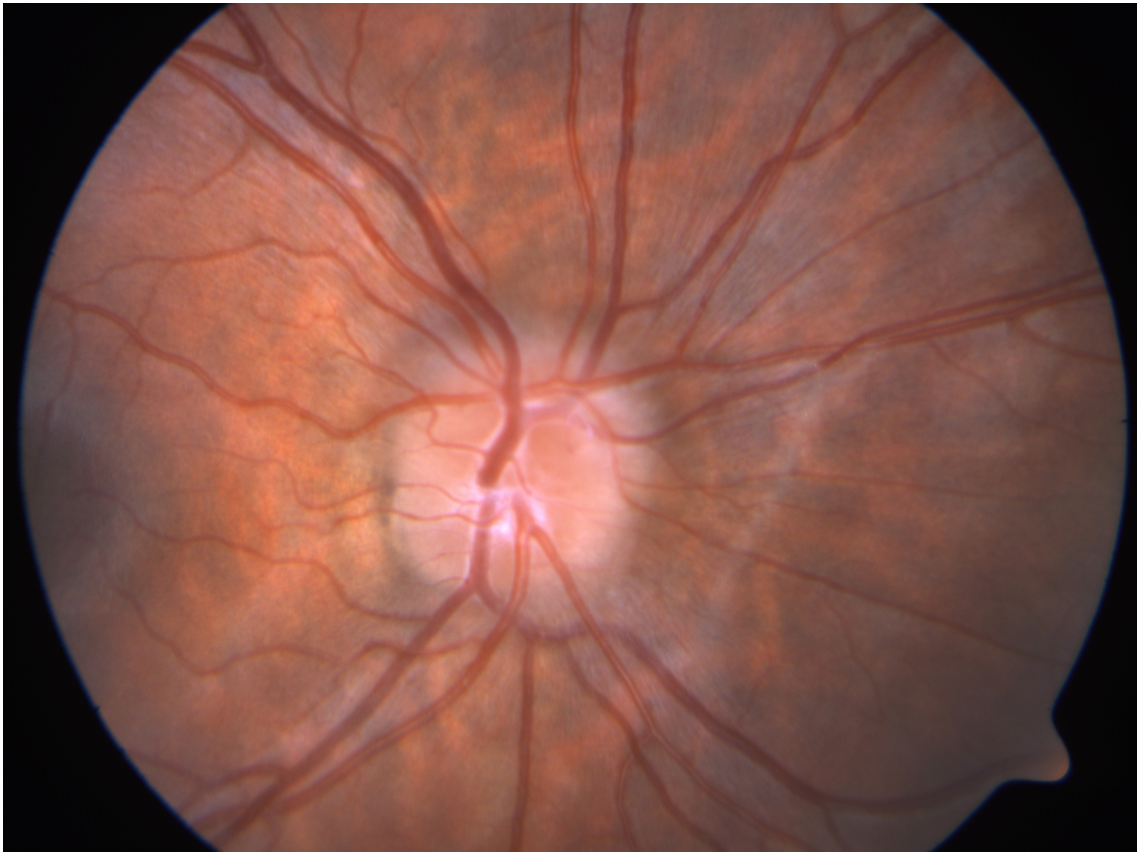
Tabelle 1: Klassifizierung des PTCS [6] .....	9
Tabelle 2: Tabelle zur Klassifikation des PTCS. [6] .....	10
Tabelle 3: Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten bei PTCS und ihre Verteilung [6] ....	14
Tabelle 4: Einfluss der verschiedenen Sedativa auf die Hirndruckhöhe .....	19
Tabelle 5: Mittelwert des Patientenalters männlich und weiblich .....	26
Tabelle 6: Demographische Daten des Patientenkollektivs .....	27
Tabelle 7: BMI Perzentilen der Patienten .....	27
Tabelle 8: Ergebnisse der augenärztlichen Untersuchung .....	33
Tabelle 9: Vergleich zwischen dem Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe .....	39

## **10. Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Therapieschema PTC nach Tibussek [51]
- Abbildung 2: Verwendung verschiedener Anästhetika für die LP bei Kindern [71]
- Abbildung 3: Messung des arteriellen und venösen Blutflusses mittels Phasenkontrast-MRT (linkes Bild: MRT-Schädel; rechtes Bild: Darstellung der A. carotis int., A. vertebralis (schwarz) und der V. jugularis int. (weiß) [87, 88]
- Abbildung 4: Darstellung des Foramen magnum mittels Phasenkontrast-MRT (linkes Bild: systolische Phase; Liquor fließt von kranial nach spinal; rechtes Bild: diastolische Phase; Liquor fließt von spinal nach kranial) [88]
- Abbildung 5: Vorstellungsgrund der PTC Patienten
- Abbildung 6: Fotodokumentation der Stauungspapille von Patient 14; linkes Auge
- Abbildung 7: Boxplot-Darstellung mit Medianen, Quartilen und Extrempunkten der ersten erhobenen Tensiomessung
- Abbildung 8: Druckhöhe und Häufigkeitsverteilung bei der ersten diagnostischen Lumbalpunktion
- Abbildung 10: Druckhöhe und Häufigkeitsverteilung in der ersten MRT Messung
- Abbildung 11: Boxplot-Darstellung mit Medianen, Quartilen und Extrempunkten: Vergleich MRT zwischen Patienten- und Kontrollgruppe
- Abbildung 12: Alters- und geschlechtsgematchter Vergleich der noninvasiven Hirndruckbestimmung mittels MRT zwischen Patienten- und Kontrollgruppe
- Abbildung 13: Grafischer Vergleich zwischen der Lumbalpunktion und der Venenpulsbestimmung
- Abbildung 14: Alperin's Verteilung von gesunden und kranken Probanden [85]

## 11. Anhang

Fotodokumentation der Stauungspapille



*Augenhintergrund des Patienten 3 (rechtes Auge)*



*Augenhintergrund des Patienten 3 (linkes Auge)*

## Eidesstattliche Versicherung

Schoppe, Nikola

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Pseudotumor cerebri

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.05.215

Ort, Datum

N. Schoppe

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## **12. Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Christoph Klein, dass ich die Arbeit an seiner Klinik schreiben durfte.

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Florian Heinen für das Vertrauen, dass er mir für mein selbstständiges Arbeiten entgegengebracht hat. Ich bedanke mich für zahlreiche hilfreiche Gespräche mit ihm, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte schreiben können. Für seine sachkundigen, kreativen Ideen, die zu tollen Ergebnissen führten, gebührt ihm großer Dank.

Mein Dank geht besonders an meine Betreuerin Dr. Lucia Gerstl, die mir mit Rat und Tat beiseite stand und die diese Arbeit immer und immer wieder lesen musste. Ich verdanke ihr jede erdenkliche Unterstützung. Ihre warme, professionelle Begleitung trug maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben:

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir nicht nur in der Phase meiner Doktorarbeit liebevoll beiseite standen, sondern die auch mein Studium der Humanmedizin ermöglicht haben. Ich bedanke mich für das große Interesse an meinen Fortschritten sowohl in der Schule als auch im Studium und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meinen Bruder Oliver Schoppe, der seit ich denken kann, versucht, mir mit seinem klugen Kopf physikalische und mathematische Zusammenhänge näher zu bringen und der diese Arbeit mit kluger Kritik verbessert hat. Ich möchte mich außerdem bei meiner Kommilitonin Lisa Meumann bedanken, die sich mit großer Mühe in mein Thema eingearbeitet hat und viele wertvolle Verbesserungsvorschläge geliefert hat.

Ohne meinen guten Freund Christopher Gassner wäre ich an so mancher Formatierung oder Grafik gescheitert.

---

## Anhang

---

Ich bedanke mich außerdem vom Herzen bei meinem Freund Niels Klün, der in Phasen der Verzweiflung immer die richtigen Worte findet und in allen Höhen und Tiefen treu an meiner Seite steht.

